

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 717 484

(21) N° d'enregistrement national :

94 03074

(51) Int Cl<sup>6</sup> : C 07 K 5/02, A 61 K 38/08

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 16.03.94.

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT —  
FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 22.09.95 Bulletin 95/38.

(72) Inventeur(s) : Martinez Jean, Amblard Murielle,  
Halazy Serge, Riquet William, Tarayre Jean-Pierre et  
Colpaert Francis.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule.

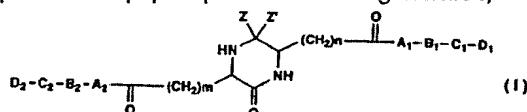
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf  
Warcoin Ahner.

(54) Nouveaux composés pseudo-bis-peptidiques analogues de la CCK, leur procédé de préparation, leur utilisa-  
tion à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques les comprenant.

(57) La présente invention concerne des nouveaux compo-  
sés pseudo-bis-peptidiques de formule générale I,



dans laquelle A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, représentent des résidus aminés, Z et Z' représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment un groupement carbonyle avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, n et m identiques ou différents représentent un nombre entier compris entre 1 et 5, les carbones asymétriques du cycle dicétopyrénazine étant indépendamment de stéréochimie R ou S, ses racémiques ou ses énantiomères, purs ou leurs mélanges en toutes proportions, ses sels thérapeutiquement acceptables, ses solvats et ses bioprécurseurs, leur utilisation en thérapie, notamment pour le traitement et/ou la prévention des désordres liés à la CCK au niveau du système nerveux et de l'appareil gastro-intestinal et les compositions pharmaceutiques les comprenant.

La présente invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule générale I.

FR 2 717 484 - A1



La présente invention a pour objet de nouveaux composés pseudo-bis-peptidiques, leurs sels, leurs procédés de fabrication et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

10 La cholécystokinine (CCK) appartient à un groupe de peptides que l'on retrouve dans différents organes du corps humain tels que le système gastro-intestinal, les glandes endocrines et les terminaisons nerveuses des systèmes centraux et périphériques. De nombreuses formes actives de ces peptides ont été identifiées telles qu'une hormone comprenant 33 acides aminés ainsi que des fragments carboxy-terminaux de ce peptide (G.J. Dockray, Br. Med. Bull., 38, 253-258, 1982).

15 La gastrine est une horrnone polypeptidique apparentée à la CCK (toutes deux ont en commun une séquence pentapeptidique carboxy- terminale) qui possède de multiples activités biologiques dont la principale est la stimulation de la sécrétion gastrique (Konturek, Gastrointestinal Hormones, ch. 23, p. 529-564, G.B.J. Glass ed., Raven Press, N.Y.).

20 Il est connu que les antagonistes de la gastrine tels que par exemple le proglumide ou le benzotript sont capables de bloquer la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine et peuvent donc trouver leur utilisation pour traiter certaines maladies liées à l'acidité gastrique (J.F. Kerwin, Drugs of the Future, 16, 1111-1119, 1991; B.E. Evans, Drugs of the Future, 14, 971-979, 1989; D.E. Bays, H. Finch, Natural Products Report, 409-445, 1990; P.N. Maton, R.T. Jensen, J.D. Gardner, Horm. Metabol. Res. 18, 2-9, 1986).

25 Par ailleurs, la découverte de la cholécystokinine et des récepteurs spécifiques (CCK<sub>B</sub>) dans le cerveau ont conduit à mieux cerner le rôle de la CCK dans le comportement et autres mécanismes liés au système nerveux central. C'est ainsi que de nombreux travaux permettent de penser que les antagonistes de CCK peuvent jouer un rôle dans le contrôle de l'anxiété et de la panique (S. Ravard, C.T. Danish, TIPS, 11, 271 -273, 1990; J. Bradweyn et Coll., J. Psychopharmacol., 6, 345-351, 1992).

30 Il a par ailleurs été démontré que des agents agissant au niveau des récepteurs CCK pouvaient réduire la satiété (Stick, Yaksh et Go, Regulatory Peptides, 14, 277-291, 1986) ou pouvaient avoir un effet analgésique (Hill, Hughes, Pittaway,

Neuropharmacology, 26, 289-300, 1987) alors que des niveaux plus faibles de peptides "CCK" ont été détectés chez certains schizophrènes par rapport aux contrôles (Roberts et coll., Brain Res., 288, 199-211, 1983).

D'autre part, les peptides de type gastrine présentent des effets trophiques sur différents tissus du système gastro-intestinal et, en particulier, du pancréas (Johnson, Gastrointestinal Hormones, pp.507-527, 1980, G.B.J. Glass ed., Raven Press, N.Y.). De plus, certaines cellules secrétant de la gastrine sont associées avec certaines tumeurs gastro-intestinales comme dans le syndrome de Zollinger-Ellison (Stodil, ibid, 729-739); certaines tumeurs colorectales peuvent également être gastrine-dépendantes (Singh, Walker, Townsend, Thompson, Cancer Res., 46, 1612, 1986; Smith, Gastroenterology, 95, 1581, 1988).

Bien que la CCK elle même ne puisse être définie comme un agent carcinogène, des antagonistes de CCK sont susceptibles de prévenir, de ralentir, voire d'inhiber la cancérisation de certains organes comme le pancréas (J. Axelson, R. Hakanson, Scand. J. Gastroenterol., 27, 993-998, 1992; P. Watanapa et Coll., Br. J. Cancer, 67, 663-667, 1993).

Il est bien connu que le remplacement de certains amino-acides de la séquence de la gastrine ou de ses fragments conduit à des dérivés peptidiques qui antagonisent parfois à un niveau élevé l'action de la gastrine sur la sécrétion gastrique. Toutefois, l' utilisation thérapeutique de tels dérivés se trouve considérablement limitée par la brièveté de leur action due à la destruction très rapide de ces composés peptidiques dans l'organisme.

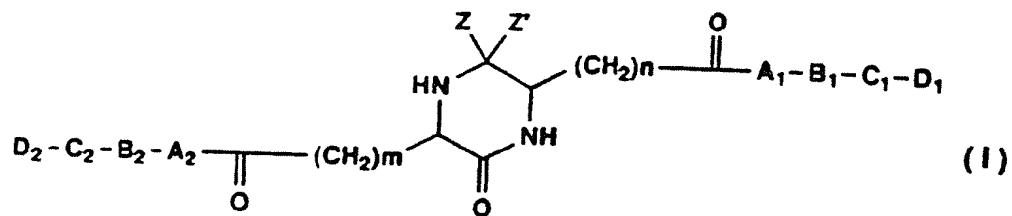
L'état de la technique est notamment illustré par les documents suivants:

- FR-A-2 600067 et FR-A-2 575163 concernant des peptides modifiés comme inhibiteurs de la sécrétion gastrique,
- C.D. HORWELL (NEUROPEPTIDES 19, 1991, 57-64), WO-A-92/04038, WO-A-92/04045, WO-A-92/04320 et WO-A-92/04322 concernant des dipeptoides dérivés du tryptophane,
- US-A-5 128 346 concernant des analogues de CCK, et
- 30 -US-A-5 190 921 concernant des pseudo-peptides analogues de la gastrine.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés "pseudo bis-peptidiques" qui possèdent une forte affinité et sélectivité pour les récepteurs CCK<sub>B</sub> et gastriniques, qui possèdent une forte activité antagoniste sur la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine et qui présentent une excellente activité anti-ulcéreuse in vivo après administration par voie orale. En outre, cette nouvelle classe de dérivés présente l'avantage d'inclure des dérivés qui sont très bien tolérés par l'organisme aux doses pour lesquelles ils présentent une bonne activité et sont peu toxiques.

La présente invention concerne un composé pseudo-bis-peptidique de formule générale I,

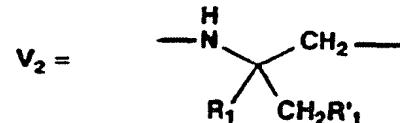
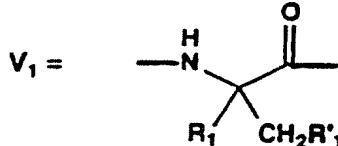
5



10 dans laquelle

A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun un résidu aminé de formules V<sub>1</sub> ou V<sub>2</sub> :

15



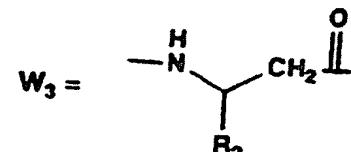
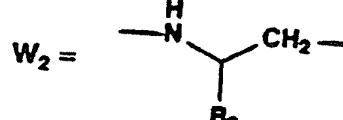
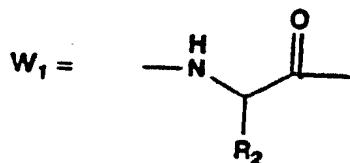
dans lesquelles

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

20 R'1 représente un groupe aryle tel qu'un 3'-indole, un 2' ou 3'-naphtyle ou une quinoléine,

B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun un résidu aminé de formules W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> ou W<sub>3</sub> :

25



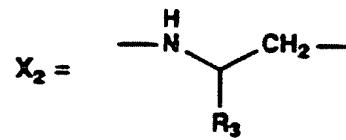
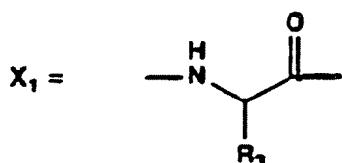
dans lesquelles

30

R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe méthoxy (OCH<sub>3</sub>) ou méthylthio (SCH<sub>3</sub>)

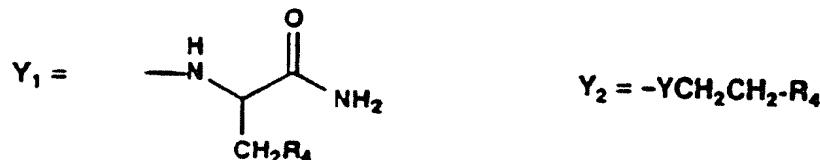
C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun un résidu aminé de formules X<sub>1</sub> ou X<sub>2</sub> :

35



dans lesquelles  $R_3$  représente un groupe  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  ou une chaîne alkyle linéaire en  $\text{C}_1\text{-C}_6$  substituée par un tétrazole,  $D_1$  et  $D_2$  identiques ou différents représentent chacun un groupe amino ( $\text{NH}_2$ ) ou un radical de formules  $Y_1$  ou  $Y_2$  :

5



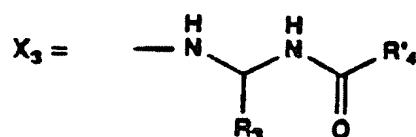
## 10 dans lesquelles

$R_4$  représente

- un groupe aryle tel qu'un phényle, 1-naphtyle ou 2-naphtyle, ledit groupe aryle pouvant être diversement substitué par un ou plusieurs halogènes (fluor, chlore ou brome), et/ou par un ou plusieurs radicaux choisi parmi les groupes méthyle, méthoxy, méthylthio ou trifluorométhyle,
- un cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> tel qu'un cyclohexyle ou un cyclooctyle, et Y représente -CH<sub>2</sub>- , -O- ou -NH-

les résidus C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> identiques ou différents pouvant également représenter chacun un radical de formule X<sub>3</sub> ;

20



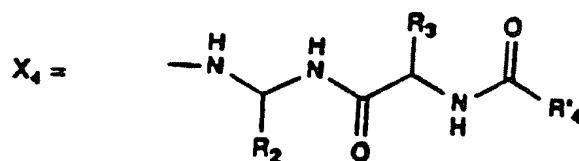
**dans laquelle**

25 R<sub>3</sub> est défini précédemment et

$R'_4$  représente  $CH(CH_2R_4)CONH_2$  ou  $Y_2$ ,  $Y_2$  et  $R_4$  étant définis précédemment.

les résidus  $B_1-C_1-D_1$  et  $B_2-C_2-D_2$  identiques ou différents pouvant également représenter chacun un radical de formule  $X_4$ ;

30



35 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R'_4$  sont définis précédemment

$Z$  et  $Z'$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment un groupement carbonyle avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés.

n et m identiques ou différents représentent un nombre entier compris entre 1 et 5, les carbones asymétriques du cycle dicéto-pipérazine étant indépendamment de stéréochimie R ou S, ses racémiques ou ses énantiomères, purs ou leurs mélanges en toutes proportions, ses sels thérapeutiquement acceptables, ses solvats et ses bioprécurseurs.

Les sels préférés sont notamment les sels de sodium, potassium, magnésium, lysine, arginine ou de glycosomine. Les solvats sont de préférence les hydrates.

Par l'expression 'bioprécurseurs', on entend les "pro-drogues", c'est à dire les composés dont la structure diffère en partie de celle des composés de formule I, mais qui, une fois administrés sont transformés in-vivo en un composé actif de formule I selon l'invention.

Selon des modes avantageux de réalisation de l'invention, A<sub>1</sub> et/ou A<sub>2</sub> représentent un radical L-tryptophane, B<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub> représentent un radical L-leucine, C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> représentent un radical L-aspartique, D<sub>1</sub> et/ou D<sub>2</sub> représentent l'amide du radical L-phénylalanine.

Selon d'autres modes avantageux de réalisation de l'invention, D<sub>1</sub> et/ou D<sub>2</sub> représentent -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. B<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub> représentent W<sub>2</sub>, C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> représentent X<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> représentent X<sub>3</sub> ou B<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> représentent X<sub>4</sub>.

D'une manière préférentielle, les résidus A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> représentent un acide aminé dans lequel le carbone asymétrique est de configuration L.

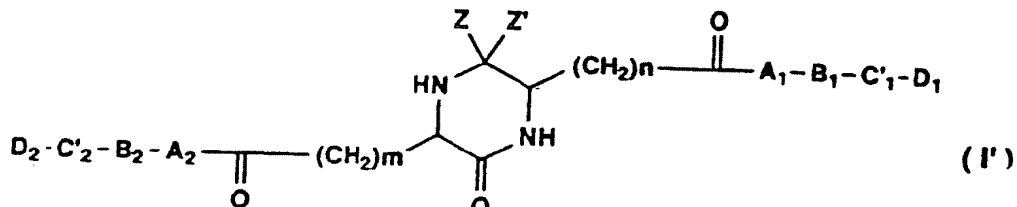
Dans le cas où les résidus B<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> représentent un radical X<sub>4</sub> le carbone asymétrique lié au substituant R<sub>3</sub> est avantageusement de configuration D.

Par alkyle linéaire ou ramifié comprenant 1 à 6 atomes de carbone on entend de préférence les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle, t-butyle, le pentyle et ses différents isomères ramifiés et l'hexyle et ses différents isomères ramifiés.

Par cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> on entend de préférence les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclooctyle.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale (I) caractérisé en ce que l'on hydrolyse les fonctions esters d'un précurseur de formule générale (I')

5



10

dans laquelle A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, Z, Z', m et n sont définis comme précédemment alors que C'<sub>1</sub> et C'<sub>2</sub> sont des formes estérifiées respectivement de C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>.

15

C'est-a-dire que dans les résidus C'<sub>1</sub> et C'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> représente un radical CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> dans lesquels R<sub>6</sub> représente un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un benzyle ou un phényle éventuellement substitués. La transformation des intermédiaires I', en produits I est mise en oeuvre par les techniques et méthodes bien connues de l'homme du métier pour hydrolyser un ester en acide et que l'on peut retrouver par exemple dans T,W, Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J, Wiley & Sons, N.Y., 1981.

20

C'est ainsi qu'un ester t-butylique sera préférentiellement hydrolysé en milieu acide tel que par exemple l'acide trifluoroacétique et de diméthyl-indole alors qu'un ester benzylique sera préférentiellement traité par hydrogénéation catalytique en utilisant l'hydrogène à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon, dans un solvant tel que le THF, l'éthanol, l'isopropanol ou le DME.

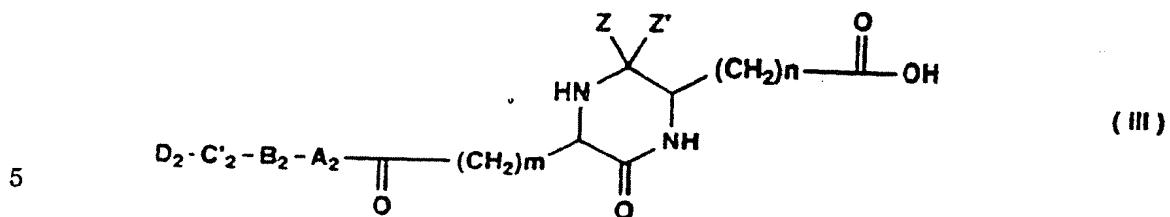
25

Les composés de formule (I') dans laquelle A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C'<sub>1</sub>, D<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C'<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> et Z sont définis comme précédemment sont préparés par condensation d'une amine de formule générale (II<sub>1</sub>),



35

dans laquelle A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, C'<sub>1</sub>, et D<sub>1</sub> sont définis comme précédemment avec un dérivé d'acide de formule générale (III)



dans laquelle A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C'<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, Z, Z', m et n sont définis comme dans la formule (I').

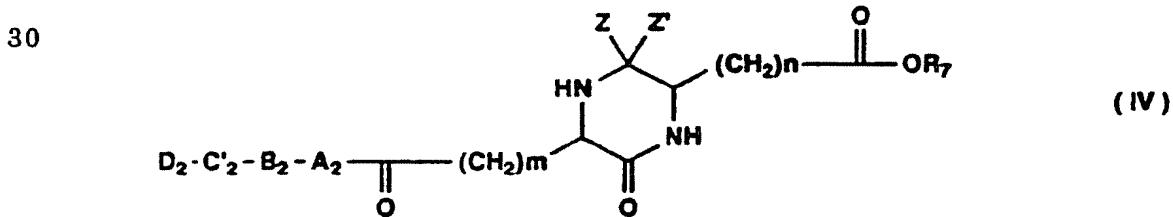
10 Cette réaction nécessite l'activation préalable de la fonction acide du dérivé (III) par les méthodes et techniques bien connues en chimie peptidique pour la formation d'une amide. Par exemple, si l'on met en oeuvre l'acide (III) lui-même, on opère en présence d'agents de condensation tels qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide), le N-N'-diimidazole carbonyle, ou encore l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxy tris (diméthylamino) phosphonium (BOP) dans un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple le DME, le THF ou le dioxane), un amide (par exemple le DMF) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène ou 1, 2-dichloroéthane) à une température comprise entre 0 et 60°C.

15

20 D'autre part, lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible d'utiliser l'anhydride, un anhydride mixte, un halogénure d'acide (de préférence un chlorure d'acide) ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide). On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (par exemple, une trialkylamine, une pyridine, la N-méthyl-morpholine ou encore le 4-diméthyl-aminopyridine) dans un solvant inerte tel que le THF, le DME, le DMF, le dichlorométhane, le dichloroéthane ou l'acetonitrile à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

25

Les acides intermédiaires de formule générale (III) sont généralement préparés par hydrolyse des esters de formule générale IV



35 dans laquelle A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C'<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, Z, Z', m et n sont décrits comme

précédemment et R<sub>7</sub> représente un radical hydrogénocarboné linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un benzyle ou un phényle diversement substitués,

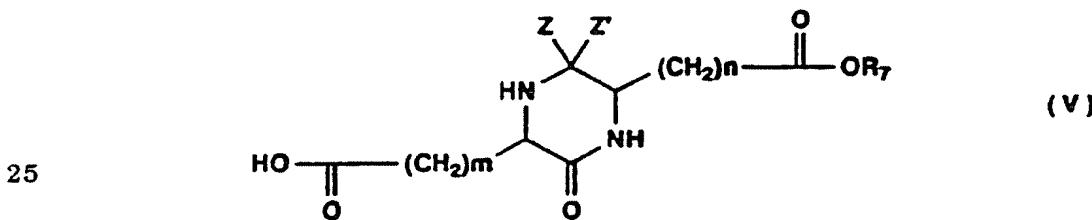
5 par les méthodes bien connues pour ce type de réaction et qui dépendent essentiellement de la nature de R<sub>7</sub> qui sera choisi de façon à être différent de R<sub>6</sub> afin que cet ester (-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>) puisse être hydrolysé en acide de formule générale III sans interférence avec la fonction ester -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>.

10 A titre d'exemple, les intermédiaires de formule générale (III) dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupe t-butyle peuvent être préparés à partir d'esters de formule générale IV dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupe t-butyle et R<sub>7</sub> représente un groupe benzyle, par hydrogénéation catalytique (hydrogène en présence de palladium sur charbon par exemple).

15 Les esters intermédiaires de formule générale (IV) dans laquelle A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C'<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, Z, Z', m, n et R<sub>7</sub> sont décrits comme précédemment peuvent être préparés par condensation d'une amine de formule générale (II<sub>2</sub>)



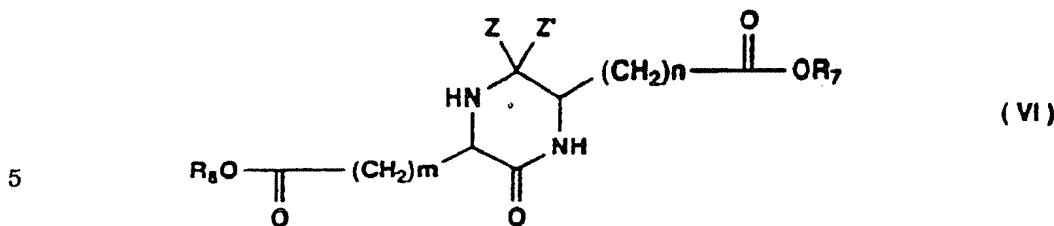
20 dans laquelle A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, C'<sub>2</sub> et D<sub>2</sub> sont décrits comme précédemment, avec un dérivé d'acide de formule générale (V):



dans laquelle m, n, Z, Z' et R<sub>7</sub> sont décrits comme précédemment.

30 Cette réaction nécessite l'activation préalable de la fonction acide du dérivé (V) par les méthodes et techniques bien connues en chimie peptidique et qui sont similaires aux méthodes utilisées pour la préparation de (I) par condensation des intermédiaires (III) et (III).

35 Les acides-esters intermédiaires de formule générale (V) dans laquelle m, n, Z, Z' et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment sont préparés par hydrolyse régiosélective de la fonction -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> des diesters de formule générale (VI)

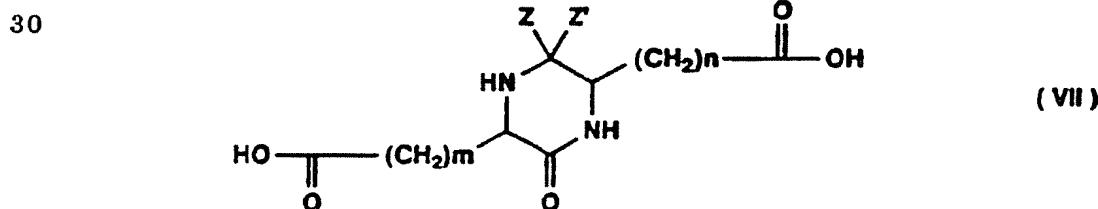


dans laquelle m, n, Z, Z' et R<sub>7</sub> sont décrits comme précédemment.

La transformation des diesters (VI) en acide-esters (V) est effectuée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier et qui sont dépendantes de la nature des substituants R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>.

10 C'est ainsi que les intermédiaires de formule V dans laquelle m, n, Z et Z' sont décrits comme précédemment et R<sub>7</sub> est un résidu alkyle tel que par exemple un t-butyle peuvent être préparés à partir des diesters de formule (VI) dans laquelle m, n, Z et Z' sont décrits comme précédemment, R<sub>7</sub> est un résidu alkyle tel qu'un t-butyle et R<sub>8</sub> est un substituant benzylque, par hydrogénéation catalytique en utilisant de l'hydrogène et un métal tel que le palladium sur charbon; on peut de même préparer un intermédiaire de formule (V) dans laquelle m, n, Z et Z' sont définis comme précédemment, et R<sub>7</sub> est un résidu benzylque ou un alkyle linéaire à partir des diesters de formule (VI) dans laquelle m, n, Z et Z' sont définis comme précédemment, R<sub>7</sub> est un résidu benzylque ou un alkyle linéaire et R<sub>8</sub> est un groupement t-butyle, par hydrolyse en milieu acide en utilisant les méthodes et techniques bien connues pour l'hydrolyse sélective d'un ester t-butylque tel que l'utilisation d'acide chlorhydrique ou trifluoroacétique.

15 20 25 Dans le cas particulier des intermédiaires de formule générale (I') dans lesquels A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C'<sub>1</sub>, C'<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> sont décrits comme précédemment mais où A<sub>1</sub> = A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub> = B<sub>2</sub>, C'<sub>1</sub> = C'<sub>2</sub> et D<sub>1</sub> = D<sub>2</sub>, une méthode alternative mais particulièrement appréciée pour les préparer consiste à condenser un diacide de formule VII

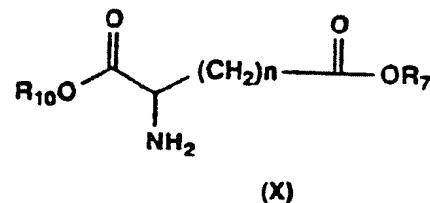
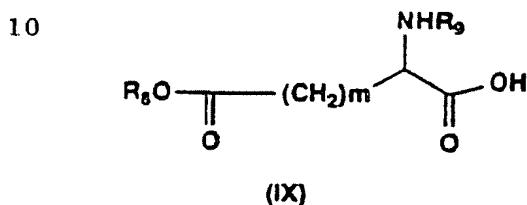


dans laquelle m, n, Z et Z' sont décrits comme précédemment,

10

avec deux équivalents d'agents de condensation utilisés en synthèse peptidiques tels que par exemple le BOP ou la DCC, en présence d'un excès de base tel que la N-méthyle-morpholine, la DMAP, le DBU ou une trialkylamine et avec au moins deux équivalents d'amine de formule générale II 1.

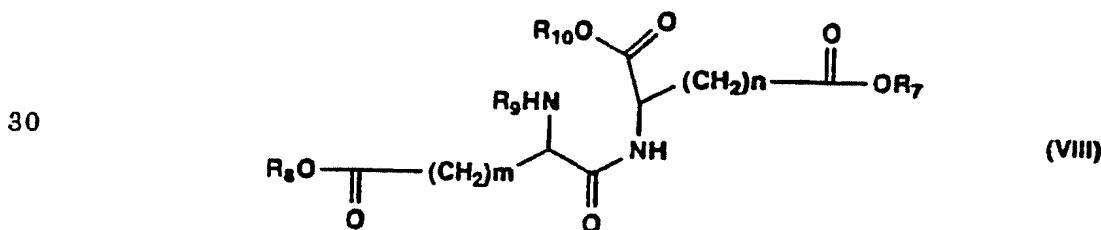
5 Les diesters de formule générale (VI) dans laquelle R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, m et n sont décrits comme précédemment et Z, Z' forment un carbonyle avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, sont préparés en 2 étapes à partir des dérivés d'acides aminés (IX) et (X)



15

20 dans lesquels m, n, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont décrits comme précédemment, R<sub>9</sub> est un groupement protecteur d'amine tel qu'on en rencontre couramment dans la synthèse peptidique, par exemple un t-butyloxycarbonyl (BOC), un 9-fluorenylméthoxycarbonyl (Fmoc), un benzyloxycarbonyl (Z) et R<sub>10</sub> est un groupement protecteur d'acide carboxylique tel que par exemple un alkyle (méthyle ou éthyle) un N-benzhydryl-glyc-olamide [-CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>] un carboxamido méthyle (CH<sub>2</sub> CO NH<sub>2</sub>), un méthoxyméthyle (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>).

25 Dans un premier temps, les dérivés d'acides aminés (IX) et (X) sont condensés par formation d'une liaison amide par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation et qui ont été mentionnées précédemment, pour conduire aux intermédiaires de formule générale VIII



dans laquelle  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $m$  et  $n$  sont décrits comme précédemment.

Les intermédiaires de formule générale (VIII) sont ensuite transformés en diesters de dicétopipérazides de formule générale (VI) par déprotection sélective de

l'amine protégée par le résidu R<sub>9</sub> suivi d'une cyclisation spontanée ou accélérée par chauffage entre 40 et 80°C. en fonction de la nature du groupement protecteur R<sub>10</sub>. Le choix des réactifs qui permettent la transformation de l'intermédiaire acyclique (VIII) en dérivé de dicéto-pipérazide (VI) est étroitement lié à la nature des substituants R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>.

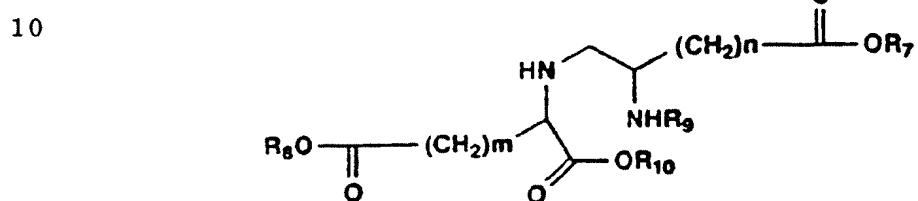
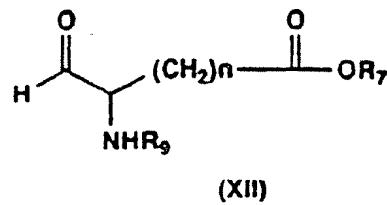
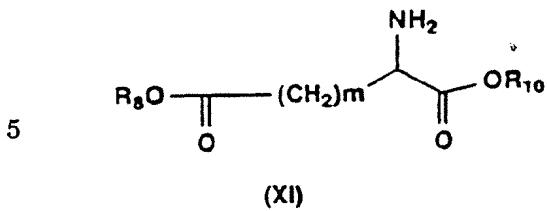
C'est ainsi que, par exemple, pour préparer des dicétopipérazides de formule générale (VI) dans laquelle R<sub>7</sub> représente un radical benzyle et R<sub>8</sub> représente un radical t-butyle, une méthode particulièrement appréciée, consiste à condenser les dérivés d'acides aminés (IX) et (X) dans lesquels m et n sont décrits comme précédemment, R<sub>7</sub> représente un benzyle, R<sub>8</sub> représente un t-butyle, R<sub>9</sub> représente un radical 9-fluorenylméthoxycarbonyl (FMOC) et R<sub>10</sub> représente un alkyle, un N-benzhydryl-glycolamide ou un benzyle en utilisant du BOP en présence de N-méthyl morpholine dans la diméthylformamide pour conduire à l'intermédiaire de formule générale (VIII) dans laquelle m et n sont définis comme précédemment, R<sub>7</sub> = Bzl, R<sub>8</sub> = t-butyl, R<sub>9</sub> = FMOC et R<sub>10</sub> représente un alkyle, un N-benzhydryl-glycolamide ou un benzyle. Cet intermédiaire est ensuite transformé en dicétopipérazide de formule (VI) copiés par deprotection sélective du FMOC en utilisant de la diéthylamine, de la piperidine ou de la morpholine dans le DMF, puis cyclisation en présence de triéthylamine à 80°C dans l'acétonitrile.

Les dicétopipérazines de formule générale (VI) dans laquelle R<sub>7</sub> représente un radical t-butyle et R<sub>8</sub> représente un radical benzyle peuvent être préparés selon une méthode analogue à partir des dérivés d'acides aminés (IX) et (X) dans lesquels m et n sont définis comme précédemment, R<sub>7</sub> représente un t-butyle, R<sub>8</sub> représente un benzyle, R<sub>9</sub> représente un FMOC et R<sub>10</sub> représente un N-benzhydryl-glycolamide, un carboxamido méthyle, un alkyle ou un benzyle.

Les diesters de formule générale (VI) dans laquelle R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, m et n sont décrits comme précédemment et Z, Z' représentent chacun un hydrogène sont préparés en deux étapes à partir d'un dérivé d'acide aminé de formule générale (XI) dans laquelle m, R<sub>8</sub> et R<sub>10</sub> sont décrits comme précédemment et d'un aldéhyde de formule générale (XII) dans laquelle n, R<sub>7</sub> et R<sub>9</sub> sont définis comme précédemment.

La première étape consiste à réaliser une amination réductrice en condensant l'amine de formule générale (XI) avec l'aldéhyde (XII) en présence d'un réducteur tel que NaBH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>3</sub>CN dans un solvant tel que le méthanol en présence d'un acide par exemple l'acide acétique. Cette condensation conduit à la formation de l'intermédiaire (XIII) qui est ensuite sélectivement déprotégé au niveau du groupe protecteur R<sub>9</sub> et ensuite cyclisé pour conduire au diester VI dans lequel Z et Z' représentent chacun un atome d'hydrogène.

12



15

C'est ainsi que les intermédiaires (VI) dans lesquels  $Z = Z' = H$ ,  $R_7$  représente un t-butyle et  $R_8$  représente un benzyle, qui sont particulièrement appréciés pour la préparation des composés de formule (I) dans laquelle  $Z = Z' = H$ , sont préparés à partir d'un dérivé d'acide aminé de formule (XI) dans laquelle  $m$  est décrit comme précédemment,  $R_8$  représente un benzyle et  $R_{10}$  représente un méthyle, par condensation (amination réductrice) avec un aldéhyde de formule (XII) dans laquelle  $n$  est défini comme précédemment,  $R_7$  représente un t-butyle et  $R_9$  représente un FMOC (cette condensation est réalisée dans des conditions réactionnelles contrôlées afin de préserver le groupement FMOC); le groupement protecteur FMOC est ensuite sélectivement enlevé par réaction avec la diéthylamine ou la pipéridine dans le DMF, et l'intermédiaire ainsi obtenu est cyclisé en diester VI dans lequel  $Z = Z' = H$ ,  $R_7$  représente un benzyle et  $R_8$  représente un t-butyle après chauffage à reflux dans un solvant tel que l'acétonitrile.

30 Les dérivés diacides de formule générale (VII) dans laquelle  $m$ ,  $n$ ,  $Z$  et  $Z'$  sont définis comme précédemment sont préparés par hydrolyse des diesters de formule générale VI. Une méthode particulièrement appréciée pour ce faire consiste à hydrolyser en une étape les esters de formule (VI) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  sont équivalents. C'est ainsi que les diacides de formule VII sont obtenus à partir des diesters de formule VI dans lesquels  $R_7$  et  $R_8$  sont identiques et représentent un groupement t-butyle après réaction avec l'acide trifluoroacétique avec ou sans solvant, ou encore, à partir des diesters de formule VI dans lesquels  $R_7$  et  $R_8$  sont identiques et

où A<sub>1</sub> (et A<sub>2</sub>) est représenté par V<sub>1</sub>, B<sub>1</sub> (ou B<sub>2</sub>) est représenté par W<sub>1</sub>, C'<sub>1</sub> (ou C'<sub>2</sub>) est représenté par un ester de X<sub>1</sub> et D<sub>1</sub> (ou D<sub>2</sub>) est représenté par Y<sub>1</sub>] sont préparées par des méthodes et techniques bien connues dans la synthèse peptidique et qui consistent à condenser les acides aminés successivement à partir de l'amide de l'acide aminé D<sub>1</sub> (ou D<sub>2</sub>) dans un schéma synthétique classique illustré par le schéma réactionnel ci-après (page 15) (cf. "The practice of Peptide Synthesis. M. Bodanzky and A. Bodanzky, Springer Verlag, NY. 1984).

10 Ce schéma réactionnel permet donc d'accéder aux peptides II<sub>1</sub> (ou II<sub>2</sub>) dans lesquels, A<sub>1</sub> (ou A<sub>2</sub>), B<sub>1</sub> (ou B<sub>2</sub>), C'<sub>1</sub> (ou C'<sub>2</sub>) et D<sub>1</sub> (ou D<sub>2</sub>) sont des acides aminés en utilisant les méthodes classiques de formation de liaisons peptidiques à partir d'acides aminés judicieusement protégés et de méthodes adéquates pour déprotéger les intermédiaires.

15 20 Les amines de formule II<sub>1</sub> (ou II<sub>2</sub>) dans lesquelles D<sub>1</sub> (ou D<sub>2</sub>) représente Y<sub>2</sub> sont préparées par les méthodes décrites par J. MARTINEZ, M. RODRIGUEZ, J.P. BALI et J. LAUR, J. Med. Chem. 29, 2201-2206 (1989), sachant que le groupement protecteur t-butoxycarbonyl peut être sélectivement enlevé par réaction du précurseur BOC-A<sub>1</sub>-B<sub>1</sub>-C'<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub> en milieu acide tel que l'acide chlorhydrique dans l'éther ou l'acétate d'éthyle ou encore l'acide trifluoroacétique.

25 Les amines de formule II<sub>1</sub> (ou II<sub>2</sub>) dans lesquelles D<sub>1</sub> (ou D<sub>2</sub>) représente NH<sub>2</sub> sont préparées par les méthodes décrites par J. MARTINEZ et Coll., J. Med. Chem., 28, 273-278 (1985), sachant que le groupement protecteur t-butoxycarbonyl est sélectivement enlevé par réaction du précurseur BOC-A<sub>1</sub>-B<sub>1</sub>-C'<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub> en milieu acide, tel que l'acide chlorhydrique dans l'éther ou l'acétate d'éthyle ou encore l'acide trifluoroacétique.

30 35 Les amines de formule II<sub>1</sub> (ou II<sub>2</sub>) dans lesquelles A<sub>1</sub> (ou A<sub>2</sub>) représente V<sub>2</sub>, B<sub>1</sub> (ou B<sub>2</sub>) représente W<sub>2</sub>, C'<sub>1</sub> (ou C'<sub>2</sub>) représente X<sub>2</sub> sont préparées par les méthodes décrites par J. MARTINEZ et Coll., J. Med. Chem., 28, 1874-1879 (1985), sachant que le groupement protecteur t-butoxycarbonyl est sélectivement enlevé par réaction du précurseur BOC-A<sub>1</sub>-B<sub>1</sub>-C'<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> en milieu acide, tel que l'acide chlorhydrique dans l'éther ou l'acétate d'éthyle ou encore l'acide trifluoroacétique.

Les amines de formule II<sub>1</sub> (ou II<sub>2</sub>) dans lesquelles B<sub>1</sub> (ou B<sub>2</sub>) représente W<sub>3</sub> sont préférentiellement préparées par hydrolyse en milieu acide d'intermédiaires de

type  $\text{BOC-A}_1\text{-W}_3\text{-C'}_1\text{-D}_1$  qui sont préparés par les méthodes décrites par M. RODRIGUEZ et Coll. dans J. Med. Chem.. 32, 522-528 (1989).

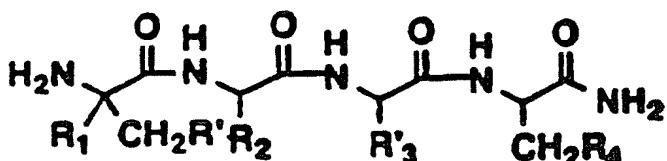
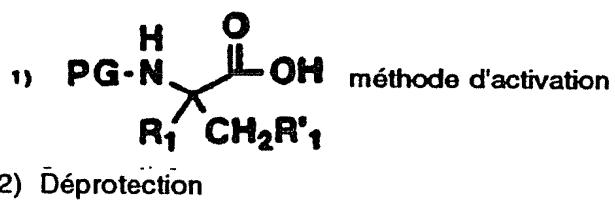
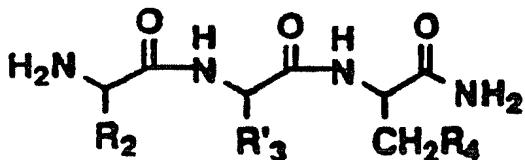
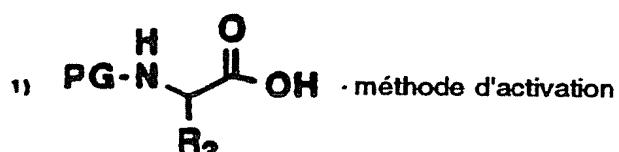
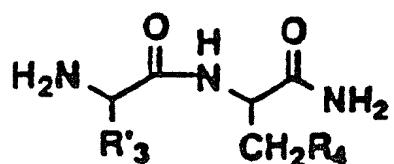
Enfin les amines de formule  $\text{II}_1$  (ou  $\text{II}_2$ ) dans lesquelles les résidus  $\text{C'}_1\text{-D}_1$  (ou  $\text{C'}_2\text{-D}_2$ ) sont représentés par  $\text{X}_3$  ou dans lesquelles les résidus  $\text{B}_1\text{-C'}_1\text{-D}_1$  (ou  $\text{B}_2\text{-C'}_2\text{-D}_2$ ) sont représentés par  $\text{X}_4$ , sont obtenus par hydrolyse en milieu acide (tel que par exemple, en utilisant HCl dans l'éther ou l'acétate d'éthyle ou encore l'acide trifluoroacétique) d'intermédiaires de formules  $\text{BOC-A}_1\text{-B}_1\text{-X}_3$ , ou  $\text{BOC-A}_2\text{-B}_2\text{-X}_3$  ou  $\text{BOC-A}_1\text{-X}_4$  ou encore  $\text{BOC-A}_2\text{-X}_4$  qui sont préparés comme décrit par M. RODRIGUEZ et Coll. dans J. Med. Chem.. 30, 758-763 (1987).

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.



↓

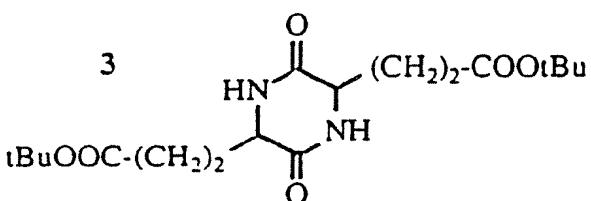
- 1) Formation de la liaison peptidique
- 2) Déprotection



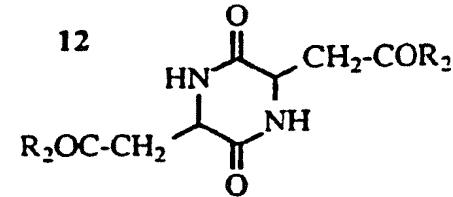
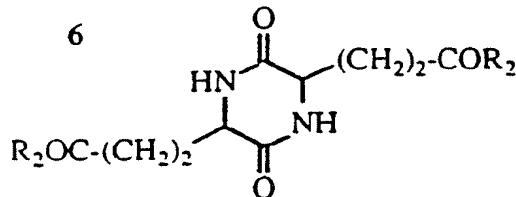
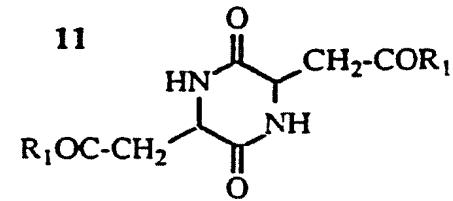
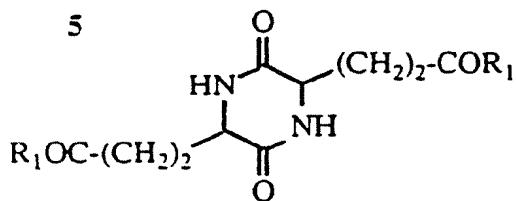
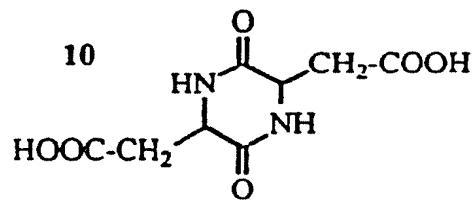
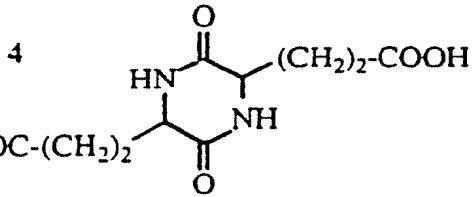
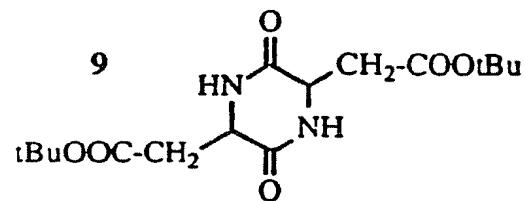
R<sub>1</sub> : Trp-Leu-Asp(OtBu)-Phe-NH<sub>2</sub>

R<sub>2</sub> : Trp-Leu-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

Composé x

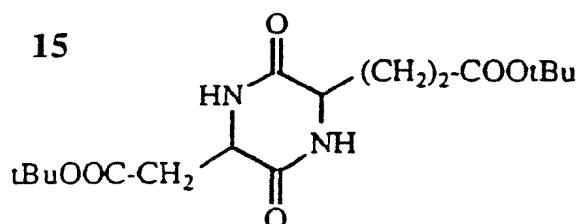


Composé x

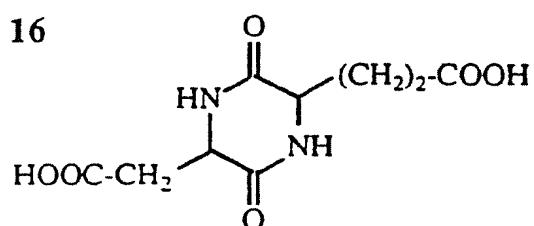


## Composé x

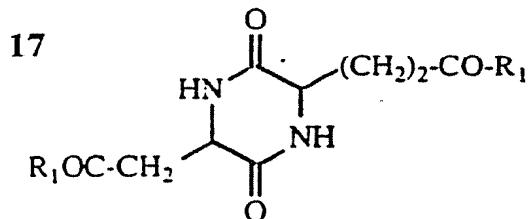
15



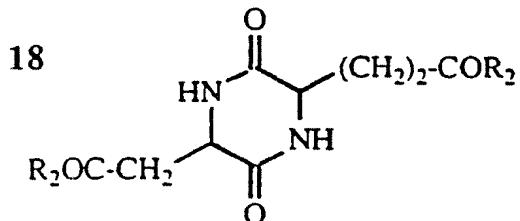
16



17

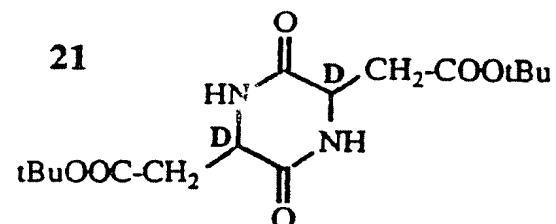


18

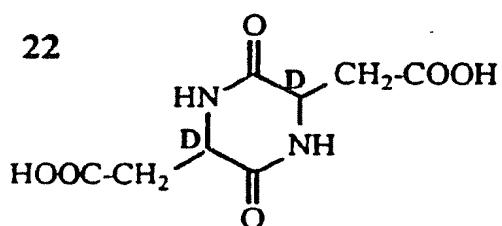


## Composé x

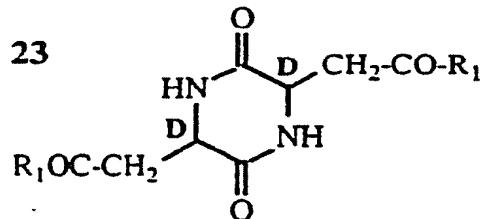
21



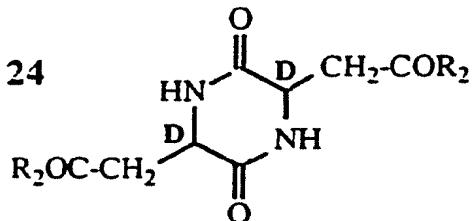
22



23

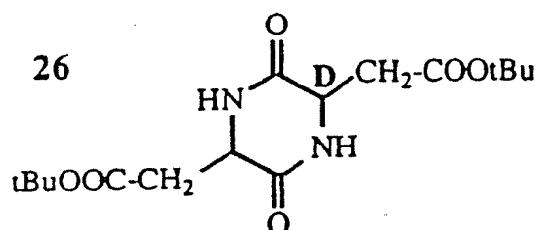


24

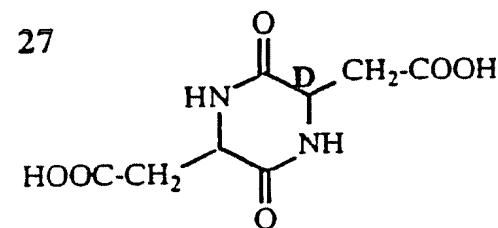


Composé x

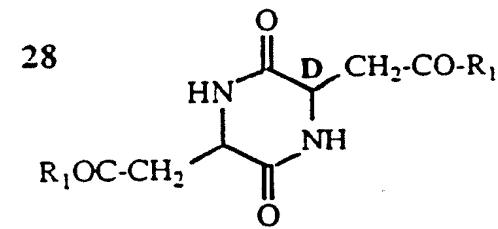
26



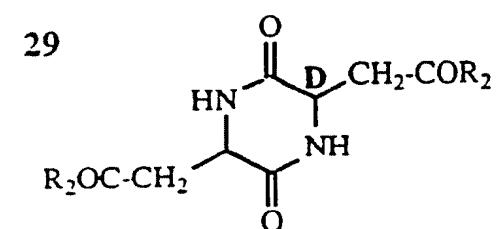
27



28

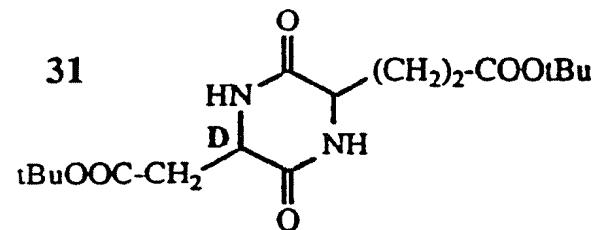


29

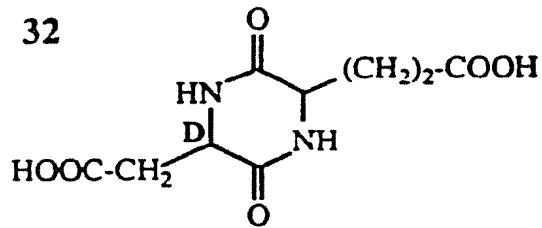


Composé x

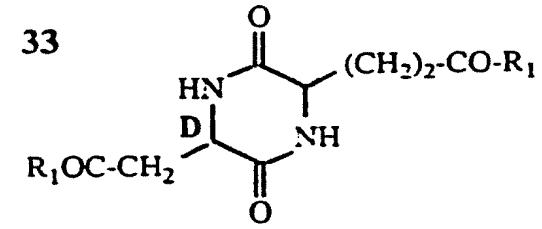
31



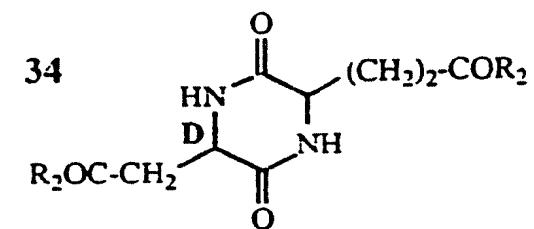
32



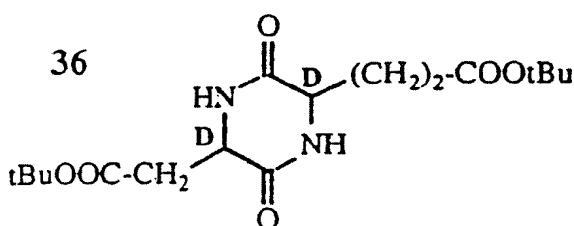
33



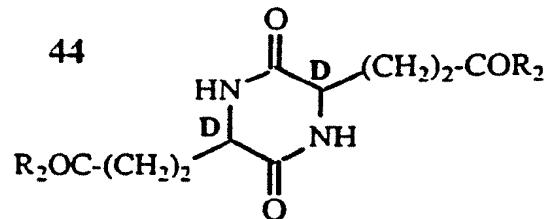
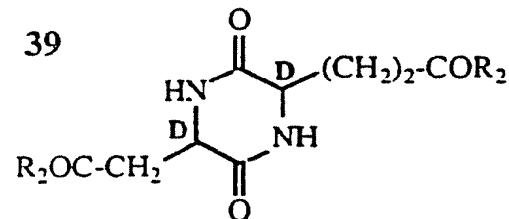
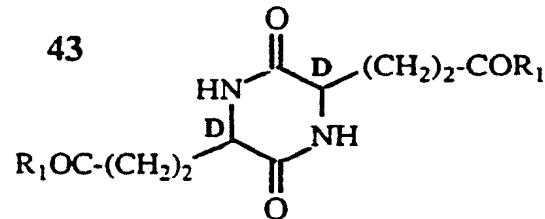
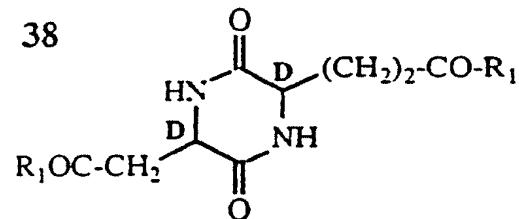
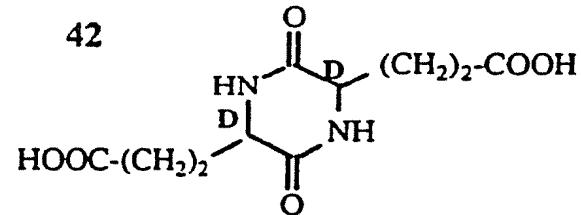
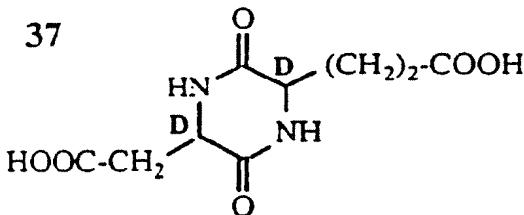
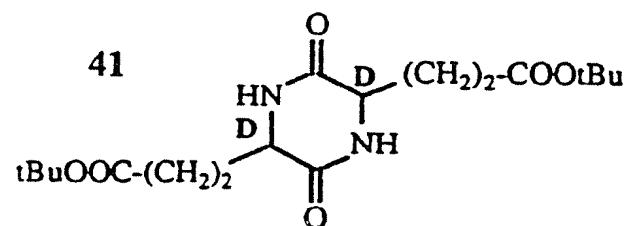
34



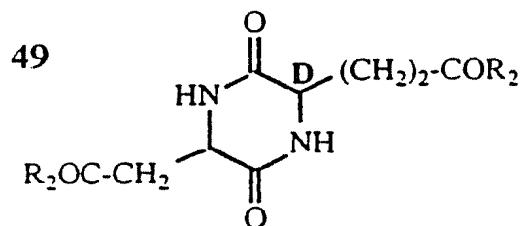
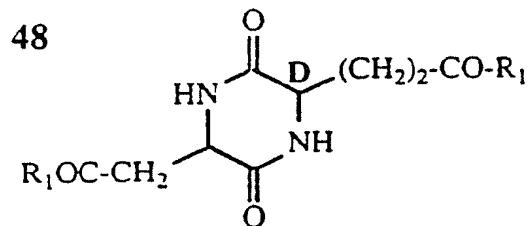
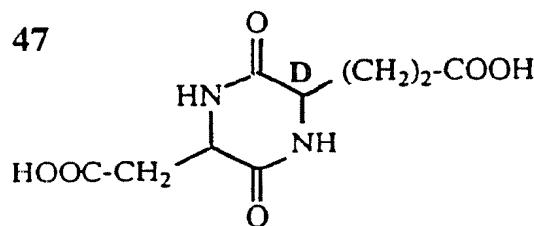
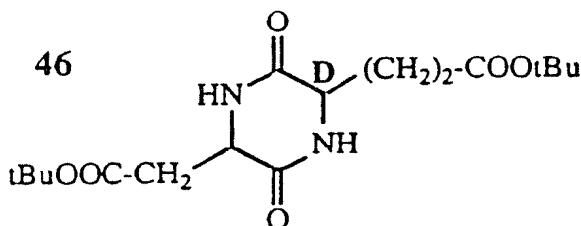
Composé x



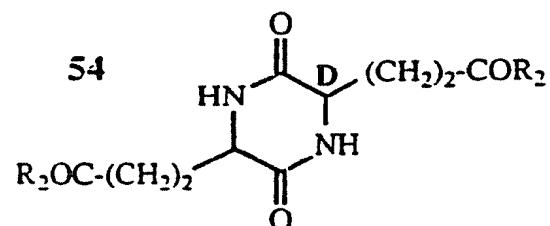
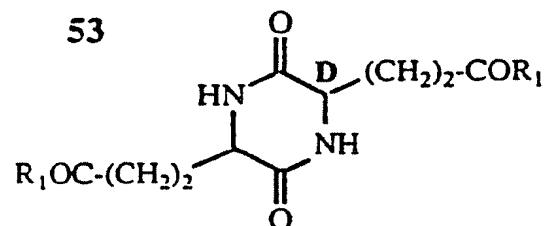
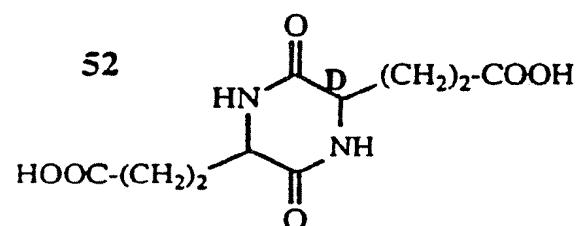
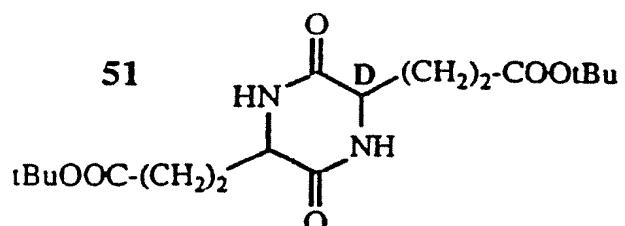
Composé x



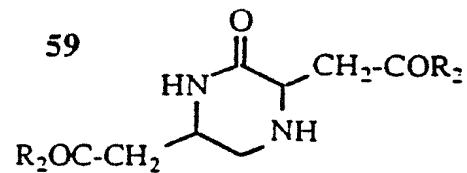
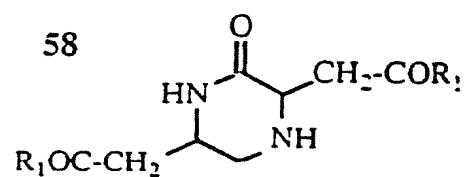
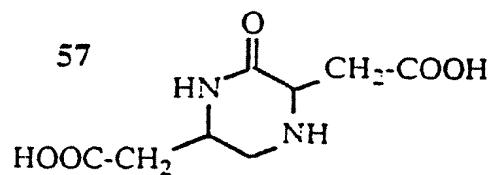
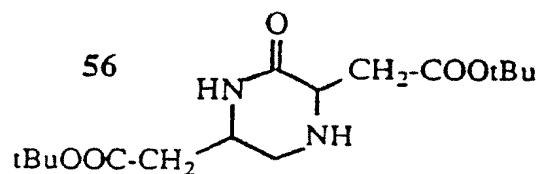
## Composé x



## Composé x



## Composé x



**COMPOSE 1 : Z-L-Glu(OBut)-OBg**

Préparé selon la méthode décrite par M. Amblard, M. Rodriguez, J. Martinez, Tetrahedron, 1988, 44, 5101-5108. Le composé 1 est décrit dans cet article.

5

**COMPOSE 2 : Z-L-Glu(OBut)-L-Glu(OBut)-OBg**

10 A une solution dans l'éthanol (100 mL) contenant le composé 1 (5.14 g, 9.16 mmol) sont ajoutés du trifluoroacétate de pyridinium (1.77 g, 9.16 mmol) et du palladium sur charbon 5% (0.5 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et donne une huile qui est triturée plusieurs fois dans l'éther. Cette huile (4.95 g) est séchée sous vide au dessicteur. A une solution dans le diméthylformamide (20 mL) contenant Z-L-Glu(OBut)-OH (3.09 g, 9.16 mmol), le BOP (4.05 g, 9.16 mmol) et 2.2 ml (20 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 4.95 g de TFA,H-L-Glu(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (150 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est essoré. Ce précipité est lavé à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de 15 KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), puis séché au dessicteur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 5.2 g (84%). Rf (B) = 0.5; F = 44-48 °C; [α]<sub>D</sub> = -7.5 (0.88. DMF).

20

20

**COMPOSE 3**

25 A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 2 (3.57 g, 4.78 mmol) sont ajoutés du trifluoroacétate de pyridinium (0.92 g, 4.78 mmol) et du palladium sur charbon 5% (0.2 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène. Dès la disparition du produit de départ (environ 2 h), le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol 95. 30 Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et donne une huile qui est triturée plusieurs fois dans l'éther. Cette huile (3.47 g) est séchée sous vide au dessicteur. Cette huile est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (10 mmol). La réaction est suivie par TLC jusqu'à disparition du produit de départ. Après 60 h, on ajoute de l'éther (200 ml) et le précipité formé est filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau puis 35

séché au dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 1.35 g (76%).  $Rf (C) = 0.7$ ;  $F = 210-212$  °C;  $[\alpha]_D = -20$  (0.92, DMF).

#### COMPOSE 4

Le composé 3 (0.95 g, 2.6 mmol) est dissous dans du TFA (5 ml). Après 2 h à température ambiante, on ajoute de l'éther (100 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 0.63 g (94%).  $Rf (G) = 0.35$ ;  $F = 235$  °C déc;  $[\alpha]_D = -44$  (0.78, DMF).

10      COMPOSE 5

A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 0.13 g (0.5 mmol) du composé 4. sont ajoutés 0.75 g (1 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (0.44 g, 1 mmol) et de la NMM (0.22 ml, 2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est essoré. Ce précipité est lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $KHSO_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), puis séché au dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 0.73 g (93%).

15      20       $Rf (D) = 0.5$ ;  $F = 150$  °C déc;  $[\alpha]_D = -19.5$  (1.08, DMF).

#### COMPOSE 6

0.35 g (0.23 mmol) du composé 5 sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% contenant 0.30 g de 2-méthylindole (2.3 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 0.30 g (95%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A :  $H_2O/TFA$  0.1%, B :  $CH_3CN/TFA$  0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 30      35      70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention  $T_r$  de 20.5 min. ( $M + H^+$ ) 1379;  $Rf (F) = 0.26$ ;  $[\alpha]_D = -25$  (0.15, DMF).

**COMPOSE 7 : Z-L-Asp(OBut)-Cam**

Préparé selon la méthode décrite par J. Martinez, J. Laur, B. Castro, Tetrahedron Letters, 1983, 24, 5219-5222; Tetrahedron, 1985, 41, 739-743.

5    **COMPOSE 8 : Z-L-Asp(OBut)-L-Asp(OBut)-Cam**

A une solution dans l'éthanol (60 mL) contenant le composé 7 (2.40 g, 6.31 mmol) sont ajoutés du trifluoroacétate de pyridinium (1.22 g, 6.31 mmol) et du palladium sur charbon 10% (0.4 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et donne une huile qui est triturée plusieurs fois dans l'éther. Cette huile (2.04 g) est séchée sous vide au dessicteur. A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-L-Asp(OBut)-OH (1.7 g, 5.55 mmol), le BOP (2.4 g, 5.55 mmol) et 1.3 ml (12 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 2 g de TFA,H-L-Asp(OBut)-Cam. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée au mélange réactionnel qui est extrait à l'acétate d'éthyle (200 ml). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M (1 x 50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec un solution saturée de NaCl puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. L'huile obtenue est triturée avec de l'éther et de l'hexane. Rendement 2.5 g (82%). Rf (B) = 0.55; F = 85-90 °C; [α]<sub>D</sub> = -15.5 (0.88. DMF).

**COMPOSE 9**

25    A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 8 (1.7 g, 3.08 mmol) sont ajoutés du trifluoroacétate de pyridinium (0.6 g, 3.08 mmol) et du palladium sur charbon 5% (0.2 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène. Dès la disparition du produit de départ (environ 2 h), le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol 95. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et donne une huile qui est triturée plusieurs fois dans l'éther. Cette huile est séchée sous vide au dessicteur. Cette huile est solubilisée dans de l'acetonitrile (50 ml) et on ajoute de la diéthylamine (0.53 ml, 3.08 mmol). La réaction est suivie par TLC jusqu'à disparition du produit de départ. Après 60 h, on ajoute de l'éther (200 ml) et le précipité formé est filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 50 ml) puis

séché au dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 0.74 g (70%).  $R_f$  (C) = 0.64; F = 240 °C déc;  $[\alpha]_D$  = -34 (0.92. DMF).

### COMPOSE 10

5 Le composé **9** (0.95 g, 2.6 mmol) est dissous dans du TFA (5 ml). Après 2 h à température ambiante, on ajoute de l'éther (100 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 0.63 g (94 %).  $R_f$  (F) = 0.27; F = 235 °C déc;  $[\alpha]_D$  = -32 (0.78, DMF).

10 COMPOSE 11

A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 0.12 g (0.5 mmol) du composé **10**. sont ajoutés 0.75 g (1 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (0.44 g, 1 mmol), et de la NMM (0.22 ml, 2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est essoré. Ce précipité est lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $KHSO_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), puis séché au dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 0.53 g (72%).  $R_f$  (E) = 0.5; F = 160 °C déc;  $[\alpha]_D$  = -16 (1.01. DMF).

### COMPOSE 12

25 250 mg (0.17 mmol) du composé **11** sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 0.23 g de 2-méthylindole (1.7 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 0.23 g (100%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A :  $H_2O/TFA$  0.1%, B :  $CH_3CN/TFA$  0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention  $T_r$  de 19.2 min. ( $M + H^+$ ) 1351.  $R_f$  (F) = 0.24;  $[\alpha]_D$  = -35.5 (0.14, DMF).

**COMPOSE 13 : Z-Asp(OBut)-OBg**

Préparé selon la méthode décrite par M. Amblard, M. Rodriguez, J. Martinez, Tetrahedron, 1988, 44, 5101-5108. Le composé 13 est décrit dans cet article.

**COMPOSE 14 : Z-Glu(OBut)-Asp(OBut)-OBg**

10 A une solution dans l'éthanol (100 mL) contenant le composé 13 (5.51 g, 10.08 mmol) sont ajoutés un équivalent d'HCl concentré (0.92 ml, 10.08 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et le résidu est trituré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicteur. Rendement 4.35 g (96%).

15 A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-Glu(OBut)-OH (1.5 g, 4.46 mmol), le BOP (1.97 g, 4.46 mmol) et 0.98 ml (8.92 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 2 g de TFA,H-Asp(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. L'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et d'Hexane (5/5). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme de mousse. Il est séché au dessicteur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 2.3 g (71%). Rf (B) = 0.6; F = 55-58 °C; [α]<sub>D</sub> = -11 (0.61, DMF)

**COMPOSE 15**

30 A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 14 (2.25 g, 3.07 mmol) sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (0.28 ml, 3.07 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et le résidu est trituré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicteur.

35 Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.44 mL, 3.07 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à

disposition du produit de départ. Après 2 h, l'acétonitrile est concentrée et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther puis séché au dessicteur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 0.85 g (78%).  $\text{Rf (C)} = 0.59$ ;  $\text{F} = 160^\circ\text{C}$  déc;  $[\alpha]_D = -31$  (1.32, DMF).

### COMPOSE 16

Le composé **15** (0.800 g, 2.24 mmol) est dissous dans du TFA (5 ml). Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (100 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicteur. Rdt 548 mg (100%).  
 $\text{Rf (F)} = 0.58$ ;  $\text{F} = 190-192^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = -39$  (0.92, DMF).

### COMPOSE 17

15 A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 100 mg (0.40 mmol) du composé **16**. sont ajoutés 613 mg (0.8 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (361 mg, 0.8 mmol) et de la NMM (136  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml). Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (85/10/5). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le résidu est précipité dans de l'éther, filtré puis séché au dessicteur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 200 mg (33%).  $\text{Rf (D)} = 0.55$ ;  $\text{F} = 200^\circ\text{C}$  déc;  $[\alpha]_D = -16$  (1.02, DMF).

### COMPOSE 18

30 150 mg (0.1 mmol) du composé **17** sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 133 mg de 2-méthylindole (1 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (50 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicteur. Rdt 100 mg (73%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu\text{m}$ , 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A :  $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  0.1%, B :  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$  0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min;

75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a 5 un temps de rétention  $T_r$  de 17.9 min. ( $M + H^+$ ) 1365.  $R_f$  (F) = 0.23;  $[\alpha]_D = -30$  (0.13. DMF).

**COMPOSE 19 : Z-D-Asp(OBut)-OBg**

Préparé selon la méthode décrite par M. Amblard, M. Rodriguez, J. 10 Martinez, Tetrahedron, 1988, 44, 5101-5108 à partir de 3 g de Z-D-Asp(OBut)-OH (3 g, 8.79 mmol). Rdt 3.9 g (81%).  $R_f$  (B) = 0.59; F = 45-47 °C;  $[\alpha]_D = +12.5$  (1.11. DMF).

**COMPOSE 20 : Z-D-Asp(OBut)-D-Asp(OBut)-OBg**

15 A une solution dans l'éthanol (100 mL) contenant le composé 19 (3.84 g, 7.03 mmol) sont ajoutés un équivalent d'HCl concentré (0.64 ml, 7.03 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une 20 température inférieure à 40°C et le résidu est trittré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicteur. Rendement 3.15 g (100%)  
 A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-D-Asp(OBut)-OH (647 mg, 2 mmol), du BOP (884 mg, 2 mmol) et 0.45 ml (4 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 898 mg de TFA,H-D-Asp(OBut)-OBg. Le mélange 25 réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de  $KHSO_4$  1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur  $MgSO_4$  puis concentrée sous pression réduite. L'huile est 30 purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et d'Hexane (3/7). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme de mousse. Il est séché au dessicteur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 1.05 g (75%).  
 $R_f$  (A) = 0.44; F = 48-50 °C;  $[\alpha]_D = +13$  (0.55. DMF).

**COMPOSE 21**

A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé **20** (720 mg, 1 mmol) sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (91  $\mu$ l, 1 mmol) et du palladium sur charbon 5% Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et 5 maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et le résidu est tritiqué dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicteur.

Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.44 mL, 3.07 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à 10 disparition du produit de départ. Après 2 h, l'acétonitrile est concentrée et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther puis recristallisé dans du MeOH, filtré et séché au 15 dessicteur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 210 mg (61%).  $R_f$  (C) = 0.66;  $F$  = 220 °C déc;  $[\alpha]_D$  = +34 (0.48, DMF).

**COMPOSE 22**

Le composé **21** (180 mg, 0.53 mmol) est dissous dans du TFA (5 ml). 20 Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (100 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicteur. Rdt 121 mg (100 %).  
 $R_f$  (F) = 0.29;  $F$  = 168-172 °C;  $[\alpha]_D$  = +33 (1.04, DMF).

**COMPOSE 23**

A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 92 mg (0.40 mmol) du composé **22**. sont ajoutés 600 mg (0.8 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (354 mg, 0.8 mmol), et de la NMM (133  $\mu$ l, 1.2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une 30 solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), de l'éther, filtré puis séché au dessicteur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 234 mg (40%).  
 $R_f$  (E) = 0.38;  $F$  = 220 °C déc;  $[\alpha]_D$  = -16 (1.09, DMF).

**COMPOSE 24**

120 mg (0.08 mmol) du composé **23** sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 107 mg de 2-méthylindole (0.8 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 100 mg (91%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B.en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention T<sub>r</sub> de 17.7 min. (M + H<sup>+</sup>) 1351. Rf (F) = 0.19;  $[\alpha]_D$  = -25 (0.11 , DMF).

**COMPOSE 25 : Z-D-Asp(OBut)-Asp(OBut)-OBg**

A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-Asp(OBut)-OH (647 mg, 2 mmol), du BOP (884 mg, 2 mmol) et 0.45 ml (4 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 898 mg de TFA,H-D-Asp(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. Le produit attendu est sous forme de mousse. Il est séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 1.13 g (79%).  
Rf (B) = 0.6; F = 60-65 °C;  $[\alpha]_D$  = -3 (0.94 , DMF).

30

**COMPOSE 26**

A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé **25** (1.07 g, 1.49 mmol) sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (140  $\mu$ l, 1.49 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une

température inférieure à 40°C et le résidu est trituré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicateur.

Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.22 mL, 1.49 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à 5 disparition du produit de départ. Après 2 h, l'acétonitrile est concentrée et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther et séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 240 mg (47%).  $R_f$  (C) = 0.68;  $F > 230$  °C;  $[\alpha]_D = -2$  (0.86, DMF).

10

### COMPOSE 27

Le composé 26 (200 mg, 0.58 mmol) est dissous dans du TFA (5 ml). Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (100 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 130 15 mg (97 %).

$R_f$  (F) = 0.52;  $F > 230$  °C;  $[\alpha]_D = -2.5$  (0.92, DMF).

### COMPOSE 28

A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 92 mg (0.40 20 mmol) du composé 27. sont ajoutés 600 mg (0.8 mmol) de TFA, H-Trp-L-  
Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (354 mg, 0.8 mmol) et de la NMM (133  $\mu$ l, 1.2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une 25 solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), de l'Et<sub>2</sub>O, de l'AcOEt, de l'Et<sub>2</sub>O filtré puis séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 210 mg (36%).  $R_f$  (E) = 0.44;  $F = 200$  °C déc;  $[\alpha]_D = -17$  (1.21, DMF).

30

### COMPOSE 29

180 mg (0.12 mmol) du composé 28 sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 161 mg de 2-méthylindole (1.2 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 140 35 mg (84%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection

(279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 5 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B.en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention T<sub>r</sub> de 18.2 min. (M + H<sup>+</sup>) 1351. Rf (F) = 0.27; [α]<sub>D</sub> = -41.3 (0.14 , DMF).

10 **COMPOSE 30 : Z-D-Asp(OBut)-Glu(OBut)-OBg**

A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-D-Asp(OBut)-OH (850 mg, 2.62 mmol), du BOP (1.16 g, 2.62 mmol) et 0.58 ml (5.27 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 1.2 g de TFA,H-Glu(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. Le produit attendu est sous forme de mousse. Il est séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 1.11 g (57%). Rf (B) = 0.5; F = 55-60 15 °C; [α]<sub>D</sub> = -2 (1.24 , DMF).

20

**COMPOSE 31**

A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 30 (1.05 25 g, 1.43 mmol) sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (130 µl, 1.43 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une 30 température inférieure à 40°C et le résidu est trituré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicateur.

Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.20 mL, 1.43 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à disparition du produit de départ. Après 2 h, l'acétonitrile est concentrée et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) , avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther et séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 410 mg (80%). Rf (B) = 0.35; F = 195-200 °C; [α]<sub>D</sub> = -16 (1.06 , DMF).

35

**COMPOSE 32**

Le composé **31** (400 mg, 1.12 mmol) est dissous dans du TFA (10 ml). Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (200 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 270 mg (99 %).

5 Rf (F) = 0.6; F > 230 °C;  $[\alpha]_D = -36$  (1.27, DMF).

**COMPOSE 33**

10 A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 100 mg (0.41 mmol) du composé **32**, sont ajoutés 613 mg (0.82 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (361 mg, 0.82 mmol), et de la NMM (136  $\mu$ l, 1.23 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), de l'Et<sub>2</sub>O, filtré puis séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 470 mg (78%).

15 Rf (F) = 0.83; F = 160 °C déc;  $[\alpha]_D = -26$  (1.24, DMF).

**COMPOSE 34**

20 400 mg (0.27 mmol) du composé **33** sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (10 ml) contenant 350 mg de 2-méthylindole (2.7 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 330 mg (89%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention T<sub>r</sub> de 17.9 min. (M + H<sup>+</sup>) 1365. Rf (F) = 0.26;  $[\alpha]_D = -25$  (0.13, DMF).

25

30

35

**COMPOSE 35 : Z-D-Asp(OBut)-D-Glu(OBut)-OBg**

A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-D-Asp(OBut)-OH (800 mg, 2.37 mmol), du BOP (1.05 g, 2.37 mmol) et 0.53 ml (4.74 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 1.06 g de TFA,H-Glu-(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous pression réduite. L'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et d'Hexane (5/5). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme de mousse. Il est séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 1.28 g (74%).  $\text{Rf (B)} = 0.47$ ;  $\text{F} = 58-60^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +10$  (1.02. DMF).

15

**COMPOSE 36**

A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 35 (1.2 g, 1.63 mmol) sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (149  $\mu\text{l}$ , 1.63 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à  $40^\circ\text{C}$  et le résidu est trittré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicateur. Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.21 mL, 1.63 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à disparition du produit de départ. Après 5 h, l'acétonitrile est concentré et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther et séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 470 mg (90%).  $\text{Rf (B)} = 0.32$ ;  $\text{F} = 165^\circ\text{C}$  déc;  $[\alpha]_D = +31$  (1.01. DMF).

20

25

30

**COMPOSE 37**

Le composé 36 (430 mg, 1.2 mmol) est dissous dans du TFA (10 ml). Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (200 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 280 mg (95 %).  $\text{Rf (E)} = 0.44$ ;  $\text{F} = 198-200^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +39$  (1.14, DMF).

**COMPOSE 38**

5 A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 98 mg (0.4 mmol) du composé 37. sont ajoutés 600 mg (0.8 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (354 mg, 0.8 mmol), et de la NMM (133 µL, 1.2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 mL) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 mL), à l'eau (2 x 20 mL), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 20 mL), de l'Et<sub>2</sub>O, filtré puis séché au dessicateur en présence de 10 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 210 mg (35%).

Rf (E) = 0.47; F = 180 °C déc; [α]<sub>D</sub> = -14 (0.73, DMF).

**COMPOSE 39**

15 180 mg (0.12 mmol) du composé 33 sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 mL) contenant 160 mg de 2-méthylindole (1.2 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 mL) et le précipité qui se forme est collecté et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 130 mg (80%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15 µm, 100 angström, débit de 50 mL/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 mL/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention T<sub>r</sub> de 17.3 min. (M + H<sup>+</sup>) 1365. Rf (F) = 0.2; [α]<sub>D</sub> = -29 (0.15, DMF)

20

25

30

**COMPOSE 40 : Z-D-Glu(OBut)-D-Glu(OBut)-OBg**

A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-D-Glu(OBut)-OH (800 mg, 2.37 mmol), du BOP (1.05 g, 2.37 mmol) et 0.53 mL (4.74 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 1.1 g de TFA, H-D-Glu(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 mL) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150 mL). La phase organique est

lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous pression réduite. L'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d' $\text{AcOEt}$  et d'Hexane (5/5). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme de mousse. Il est séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 1.28 g (73%).  $R_f$  (B) = 0.5;  $F$  = 55-58 °C;  $[\alpha]_D$  = +7 (0.54, DMF).

### COMPOSE 41

10 A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 40 (1.23 g, 1.65 mmol), sont ajoutés 1 équivalent d' $\text{HCl}$  concentré (150  $\mu\text{l}$ , 1.65 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et le résidu est trituré dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicateur.

15 Cette mousse est solubilisée dans de l'acetonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.23 mL, 1.65 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à disparition du produit de départ. Après 5 h, l'acetonitrile est concentré et le résidu 20 précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther et séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 540 mg (88%).  $R_f$  (C) = 0.71;  $F$  = 185-190 °C;  $[\alpha]_D$  = +20 (1.05, DMF).

25

### COMPOSE 42

30 Le composé 41 (530 mg, 1.43 mmol) est dissous dans du TFA (10 ml). Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (200 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 369 mg (100%).

$R_f$  (G) = 0.34;  $F$  = 225 °C déc;  $[\alpha]_D$  = +46 (0.67, DMF).

### COMPOSE 43

35 A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 103 mg (0.4 mmol) du composé 42. sont ajoutés 600 mg (0.8 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (354 mg, 0.8 mmol), et de la NMM (133  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une

5 solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), de l' $\text{Et}_2\text{O}$ , filtré puis séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 220 mg (37%).

Rf (D) = 0.48; F = 170 °C déc;  $[\alpha]_D = +18.5$  (0.86, DMF).

#### COMPOSE 44

10 180 mg (0.12 mmol) du composé **43** sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 160 mg de 2-méthylindole (1.2 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 140 mg (84%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une 15 colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu\text{m}$ , 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A :  $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  0.1%, B :  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$  0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est 20 contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention  $T_r$  de 17.1 min. ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 1379. Rf (F) = 0.28;  $[\alpha]_D = -27$  (0.22, DMF).

25 **COMPOSE 45 : Z-D-Glu(OBut)-Asp(OBut)-OBg**

A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-D-Glu(OBut)-OH (800 mg, 2.37 mmol), du BOP (1.05 g, 2.37 mmol) et 0.53 ml (4.74 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 1.1 g de TFA,H-Asp(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous pression réduite. L'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et d'Hexane (3/7). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme d'huile. Il est séché au

dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 1.35 g (78%).  $Rf (B) = 0.47$ ;  $F = 60-62$  °C;  $[\alpha]_D = -7$  (1.02, DMF).

### COMPOSE 46

5 A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 45 (1.3 g, 1.77 mmol), sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (161  $\mu$ L, 1.77 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une 10 température inférieure à 40°C et le résidu est tritiqué dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicateur.

Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 mL) et on ajoute de la triéthylamine (0.25 mL, 1.77 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à 15 disparition du produit de départ. Après 5 h, l'acétonitrile est concentrée et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 mL), avec de l'eau (2 x 50 mL), avec une solution de  $KHSO_4$  1M, avec de l'eau (2 x 50 mL), de l'éther et séché au dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 538 mg (85%).  $Rf (C) = 0.66$ ;  $F = 190-193$  °C;  $[\alpha]_D = +17$  (0.88, DMF).

20

### COMPOSE 47

Le composé 46 (456 mg, 1.28 mmol) est dissous dans du TFA (10 mL). Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (200 mL) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 250 mg (80 %).

$Rf (F) = 0.59$ ;  $F = 220$  °C déc;  $[\alpha]_D = +35$  (1.22. DMF).

### COMPOSE 48

30 A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 49 mg (0.2 mmol) du composé 47. sont ajoutés 300 mg (0.4 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (177 mg, 0.4 mmol), et de la NMM (67  $\mu$ L, 0.6 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 mL) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 mL), à l'eau (2 x 20 mL), avec une solution de  $KHSO_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 mL), de l'Et<sub>2</sub>O, filtré puis séché au dessicateur en présence de  $P_2O_5$ . Rendement 140 mg (47%).

Rf (D) = 0.37; F = 180 °C déc;  $[\alpha]_D = -13$  (0.89, DMF).

### COMPOSE 49

120 mg (0.08 mmol) du composé 48 sont dissous dans un mélange de  
 5 TFA/eau 5% (5 ml) contenant 106 mg de 2-méthylindole (0.8 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 90 mg (82%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne  
 10 Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3,  
 15 avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B.en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention T<sub>r</sub> de 19.3 min. (M + H<sup>+</sup>) 1365. Rf (F) = 0.3;  $[\alpha]_D = -58$  (0.11, DMF)

### COMPOSE 50 : Z-Glu(OBut)-D-Glu(OBut)-OBg

20 A une solution dans le diméthylformamide (10 mL) contenant Z-Glu(OBut)-OH (800 mg, 2.37 mmol), du BOP (1.05 g, 2.37 mmol) et 0.53 ml (4.74 mmol) de N-méthylmorpholine (NMM) sont ajoutés 1.1 g de TFA,H-D-Glu(OBut)-OBg. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (100 ml) est ajoutée et la solution résultante est extraite par de l'AcOEt (150 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, avec de l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous pression réduite. L'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et d'Hexane (5/5). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme d'huile. Il est séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 1.1 g (62%). Rf (B) = 0.47;  $[\alpha]_D = +7$  (1.72, DMF).

### COMPOSE 51

35 A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 50 (1 g, 1.34 mmol), sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (122  $\mu$ l, 1.34 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et

maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une température inférieure à 40°C et le résidu est tritiqué dans de l'éther pour conduire à une mousse qui est séchée sous vide au dessicateur.

5 Cette mousse est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.12 mL, 1.34 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à disparition du produit de départ. Après 5 h, l'acétonitrile est concentrée et le résidu précipité dans de l'éther, filtré, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, 10 avec de l'eau (2 x 50 ml), de l'éther et séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 470 mg (95%).  $R_f$  (C) = 0.69;  $F$  = 190-192 °C;  $[\alpha]_D$  = -2 (0.92, DMF).

### COMPOSE 52

Le composé 5 1 (430 mg, 1.16 mmol) est dissous dans du TFA (10 ml). 15 Après 2 h à température ambiante on ajoute de l'éther (200 ml) et le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'éther plusieurs fois et séché sous vide au dessicateur. Rdt 300 mg (100 %).  
 $R_f$  (G) = 0.37;  $F$  = 230 °C déc;  $[\alpha]_D$  = +1.5 (1.05, DMF).

20 COMPOSE 53

A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 72 mg (0.28 mmol) du composé 5 2. sont ajoutés 420 mg (0.56 mmol) de TFA, H-Trp-L-Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub> du BOP (248 mg, 0.56 mmol) et de la NMM (93  $\mu$ l, 0.84 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une 25 solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de  $\text{KHSO}_4$  1M, avec de l'eau (2 x 20 ml), de l'Et<sub>2</sub>O, filtré puis séché au dessicateur en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Rendement 200 mg (48%).  
30  $R_f$  (E) = 0.5;  $F$  = 175 °C déc;  $[\alpha]_D$  = -27 (0.82, DMF).

### COMPOSE 54

160 mg (0.11 mmol) du composé 48 sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 140 mg de 2-méthylindole (1.1 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 110

mg (75%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%) dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 5 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention T<sub>r</sub> de 18.2 min. (M + H<sup>+</sup>) 1379. Rf (F) = 0.29; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -35 10 (0.17 , DMF).

### COMPOSE 55 : Z-Asp(OtBu) $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)Asp(OtBu)-OBg

Du Z-Asp(OtBu)-N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> (3 g, 8.19 mmol) est dissous dans du DME anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C. AlLiH<sub>4</sub> (0.18 g, 8.19 mmol) 15 est ajouté sur 15 mn. Après 30 mn supplémentaires, 100 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés suivis de 200 ml de KHSO<sub>4</sub> 1M. Le mélange est agité vigoureusement pendant 30 mn. La phase organique est lavée avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. L'aldéhyde obtenu est dissous dans un mélange 20 méthanol/acide acétique 99/1 (100 ml) contenant TFA-H-Asp(OtBu)-OBg (2 g, 4.45 mmol). Le cyanoborohydrure de sodium (0.84 g, 13.35 mmol) dissous dans 50 ml de méthanol est ajouté goutte à goutte sur 45 mn. Après 2 heures, on concentre le solvant sous pression réduite puis on ajoute 100 ml d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée. La solution résultante est extraite par de l'AcOEt (200 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 ml), avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis 25 concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et d'Hexane (3/7 puis 5/5). Les fractions pures sont rassemblées et concentrées. Le produit attendu est sous forme d'huile. Il est séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rdt = 2.06 (36%) Rf (A) = 0.47; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -12 (0.53 , DMF).

30

### COMPOSE 56

A une solution dans l'éthanol 95 (50 mL) contenant le composé 55 (2 g, 2.84 mmol), sont ajoutés 1 équivalent d'HCl concentré (258  $\mu$ l, 2.84 mmol) et du palladium sur charbon 5%. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et 35 maintenu sous un courant d'hydrogène pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur rincé à l'éthanol. Le solvant est concentré sous vide à une

température inférieure à 40°C et le résidu est tritiqué dans de l'éther pour conduire à une huile qui est séchée sous vide au dessicateur.

Cette huile est solubilisée dans de l'acétonitrile (50 ml) et on ajoute de la triéthylamine (0.40 mL, 2.84 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux jusqu'à disparition 5 du produit de départ. Après 30 minutes, l'acétonitrile est concentrée et le résidu dissous dans de l'AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml), avec de l'eau (2 x 50 ml), avec un solution saturée de NaCl puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le composé est sous forme de gomme. Rendement 500 mg (54%).  $R_f$  (C) = 0.61;  $[\alpha]_D$  10 = -39 (0.52, DMF).

### COMPOSE 57

Le composé 56 (100 mg, 0.3 mmol) est dissous dans du TFA (3 ml). Après 2 h à température ambiante du TFA est éliminé sous vide et le résidu séché 15 sous vide au dessicateur. Rdt 99 mg (99 %).  $R_f$  (F) = 0.3;  $[\alpha]_D$  = -3 (0.54, DMF).

### COMPOSE 58

A une solution dans le diméthylformamide (5 mL) contenant 66 mg (0.2 mmol) du composé 57. sont ajoutés 300 mg (0.4 mmol) de TFA, H-Trp-L- 20 Leu-L-Asp(OBut)-L-Phe-NH<sub>2</sub>, du BOP (177 mg, 0.4 mmol), et de la NMM (89  $\mu$ L, 0.8 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée (50 ml) est ajoutée au mélange réactionnel et le précipité qui est formé est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium saturée (1 x 20 ml), à l'eau (2 x 20 ml), avec une solution de KHSO<sub>4</sub> 1M, 25 avec de l'eau (2 x 20 ml), de l'Et<sub>2</sub>O, filtré puis séché au dessicateur en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Rendement 210 mg (72%).

$R_f$  (E) = 0.28; F = 150-153 °C;  $[\alpha]_D$  = -23 (0.61, DMF).

### COMPOSE 59

30 180 mg (0.12 mmol) du composé 58 sont dissous dans un mélange de TFA/eau 5% (5 ml) contenant 163 mg de 2-méthylindole (1.2 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon, à l'abri de la lumière pendant 90 min. On ajoute alors de l'éther anhydre (80 ml) et le précipité qui se forme est collecté, et rincé plusieurs fois avec de l'éther. Il est séché sous vide au dessicateur. Rdt 140 35 mg (84%). Le composé est purifié par HPLC (Waters Delta Prep 4000), sur une colonne Delta Pak 40 x 100 mm, 15  $\mu$ m, 100 angström, débit de 50 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants (A : H<sub>2</sub>O/TFA 0.1%, B : CH<sub>3</sub>CN/TFA 0.1%)

dans les conditions suivantes : Départ 100% A, 0% B ; 80% A, 20 % B en 5 min; 75% A, 25 % B en 5 min; 60% A, 40% B en 30 min.. La pureté du composé est contrôlée par HPLC analytique (Merck-Hitachi), sur une colonne Whatman C18 partisil 10 ODS-3, avec un débit de 1 ml/min, détection (279 nm) avec un gradient de solvants : Départ 70% A, 30% B; 40% A, 60 % B en 30 min. Le composé attendu a un temps de rétention  $T_r$  de 18.2 min. ( $M + H^+$ ) 1337.;  $R_f$  (H) = 0.38;  $[\alpha]_D = -29$  (0.2 , DMF).

5 A : AcOEt:/ Hexane (3/7)  
 B : AcOEt:/ Hexane (5/5)

10 C : AcOEt  
 D :  $CHCl_3$  / MeOH / AcOH (85/10/5)  
 E :  $CHCl_3$  / MeOH / AcOH (60/10/5)  
 F :  $CHCl_3$  / MeOH / AcOH (40/10/5)  
 G : AcOEt / Pyridine / AcOH /  $H_2O$  (80/20/3/3)

15 H : AcOEt / Pyridine / AcOH /  $H_2O$  (80/20/5/10)

### ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE

20 **Evaluation au niveau du récepteur CCK-A**

1- Préparation d'acini pancréatiques de rat. Les acini pancréatiques de rat sont préparées selon la technique de Jensen et al. (J. Biol. Chem., 1982, 257, 5554).

25 2- Test de liaison aux acini pancréatiques de rat, effectué selon la méthode décrite par Jensen et al. (J. Biol. Chem., 1982, 257, 5554).

**Evaluation au niveau du récepteur CCK-B**

30 1- Test de liaison aux cellules JURKAT T. Selon la méthode décrite par Lignon et al. (Mol. Pharmacol. 1991, 39, 615).

	Composé	CCK-A Ki (nM)	CCK-B Ki (nM)
5	<b>6</b>	600	0.4
	<b>12</b>	250	0.3
	<b>18</b>	500	0.3
	<b>24</b>	600	0.5
	<b>29</b>	250	0.7
10	<b>34</b>	700	0.6
	<b>44</b>	250	0.9
	<b>59</b>	700	0.3
	<b>39</b>	700	0.4
	<b>49</b>	600	0.3
15	<b>54</b>	600	0.6

Valeurs moyennes d'au moins trois expériences.

Les composés de formule générale I selon l'invention se sont montrés particulièrement actifs dans les tests de pharmacologie destinés à déceler une activité anti-secrétoire *in vitro* (en particulier dans les modèles de l'estomac isolé de souris: K.T. BUNCE et M.E. PARSONS, *J. Physiol.*, 258, 1976, 543-465 et K. THIEMER, *Pharmacology*, 10, 1979, 315-322) et dans les tests permettant de déceler une activité anti-ulcéreuse *in vivo*, après administration par voie orale des produits concernés (en particulier le modèle de l'ulcération à l'éthanol chez la souris selon A. ROBERT & al., *Gastroenterology*, 77, 1979, 433).

La présente invention concerne donc également les composés de formule générale I selon l'invention pour leur utilisation en thérapie.

En thérapeutique humaine, les composés de formule générale I selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des désordres liés à la CCK au niveau du système nerveux et de l'appareil gastro-intestinal, notamment dans le traitement des ulcères duodénaux, des ulcères gastriques, du syndrome de Zollinger-Ellison, des lésions gastro-intestinales liées au stress ou à l'absorption d'alcool, des oesophagites, des désordres liés au reflux gastro-oesophagien, des pancréatites, des colopathies fonctionnelles, des diskynésies intestinales, des désordres liés au système nerveux tels que la psychose, l'anxiété, la panique ou les troubles de mémoire, des maladies neurodégénératives telles que la

maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, de la dépression, des dysplasies, des tumeurs gastro-intestinales, en particulier au niveau de l'oesophage, des intestins, de l'estomac ou du pancréas, ou des dyskinésies des voies biliaires.

5 Ils sont également utiles comme potentiateurs de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et/ou non narcotiques et comme régulateurs de l'appétit.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule générale I, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des 10 ulcères duodénaux, des ulcères gastriques, du syndrome de Zollinger-Ellison, des lésions gastro-intestinales liées au stress ou à l'absorption d'alcool, des oesophagites, des désordres liés au reflux gastro-oesophagien, des pancréatites, des colopathies fonctionnelles, des diskynésies intestinales, des désordres liés au système nerveux tels que la psychose, l'anxiété, la panique ou les troubles de mémoire, des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, de la 15 dépression, des dysplasies, des tumeurs gastro-intestinales, en particulier au niveau de l'oesophage, des intestins, de l'estomac ou du pancréas, ou des dyskinésies des voies biliaires.

Enfin, elle concerne les compositions pharmaceutiques, comprenant à titre de principe actif un composé de formule générale I, tel que défini précédemment, et 20 un véhicule pharmaceutique acceptable, en particulier adaptées pour une administration par voie orale, nasale, parentérale ou topique.

25 Comme composition solide pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif de formule générale I selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que l'amidon, la cellulose, le saccharose, le lactose ou la silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants (stéarate de magnésium, talc, ...), un colorant, un enrobage (dragées), un vernis, etc.

30 Comme composition liquide pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops ou des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes, comme l'eau, le glycérol, l'éthanol, les huiles végétales et/ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des agents mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants, stabilisants, etc.

35 Les compositions stériles pour administration parentérale peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non, des suspensions ou des émulsions. Comme

solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques acceptables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents 5 mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et/ou stabilisants. La stérilisation peut se faire notamment par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation et/ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions stériles solides qui peuvent être dissoutes extemporanément dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

10 Les compositions pour l'administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent, outre le produit actif, des excipients appropriés tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques et/ou des polyéthylèneglycols.

15 Les compositions pour l'administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

20 Les doses employées dépendent du traitement envisagé, de sa durée, de l'effet recherché et de la voie d'administration utilisée. Elles sont généralement comprises entre 0,05 et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active. D'une manière générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tout autre facteur propre au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions pharmaceutiques selon l'invention.

25 **Exemple A: Gélules**

On prépare selon les techniques usuelles, des gélules dosées à 50 mg de produit actif, de composition suivante:

30	Composé 12	50 mg
	Cellulose	18 mg
	Lactose	55 mg
	Silice colloïdale	1 mg
	Carboxyméthylamidon sodique	10 mg
35	Talc	10 mg
	Stéarate de magnésium	1 mg

**Exemple B: Comprimés**

On prépare selon les techniques usuelles, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif, de composition suivante:

5	Composé 12	50 mg
	Cellulose	40 mg
	Lactose	104 mg
	Polyvidone	10 mg
10	Carboxyméthylamidon sodique	22 mg
	Talc	10 mg
	Stéarate de magnésium	2 mg
	Silice colloïdale	2 mg
	Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72 - 3,5 - 24,5) q.s.p.	
15	un comprimé pelliculé de 245 mg	

**Exemple C: Solution injectable**

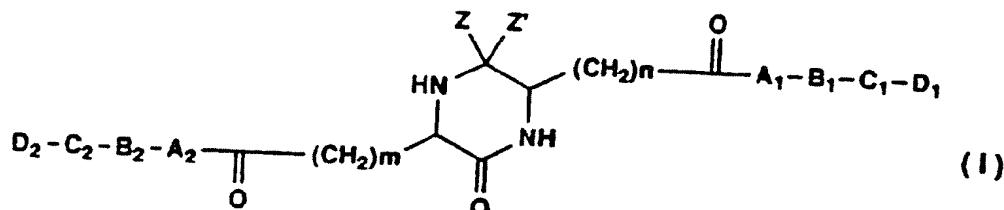
20 On prépare selon les techniques usuelles, une solution injectable contenant 10 mg de produit actif, de composition suivante:

25	Composé 12	10 mg
	Acide benzoïque	80 mg
	Benzoate de sodium	80 mg
	Hydroxyde de sodium	24 mg
	Ethanol à 95 %	0,4 cm <sup>3</sup>
	Alcool benzylique	0,06 cm <sup>3</sup>
	Ppropylène glycol	1,6 cm <sup>3</sup>
30	Eau	q.s.p. 4 cm <sup>3</sup>

REVENDICATIONS

1. Composé pseudo-bis-peptidique de formule générale I,

5



10

dans laquelle

A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun un résidu aminé de formules V<sub>1</sub> ou V<sub>2</sub> :

15



20

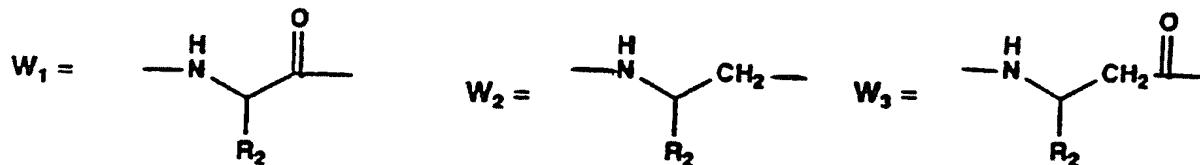
dans lesquelles

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

R'<sub>1</sub> représente un groupe aryle tel qu'un 3'-indole, un 2' ou 3'-naphtyle ou une quinoléine,

B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun un résidu aminé de formules W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> ou W<sub>3</sub> :

30

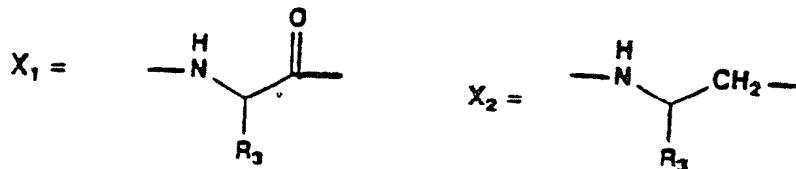


dans lesquelles

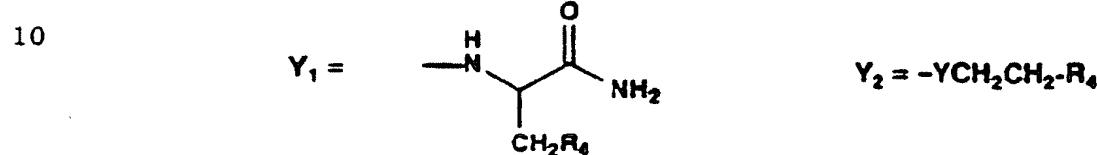
R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe méthoxy (OCH<sub>3</sub>) ou méthylthio (SCH<sub>3</sub>),

35 C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun un résidu aminé de formule X<sub>1</sub> ou X<sub>2</sub> :

49



5 dans lesquelles  $R_3$  représente un groupe  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  ou une chaîne alkyle linéaire en  $C_1\text{-}C_6$  substituée par un tétrazole,  
 D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun  $\text{NH}_2$  ou un radical de formules Y<sub>1</sub> ou Y<sub>2</sub> :

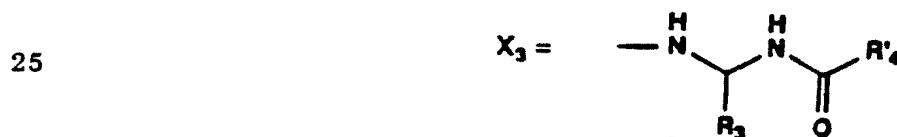


dans lesquelles  
 $R_4$  représente

15 - un groupe aryle tel qu'un phényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle, ledit groupe aryle pouvant être diversement substitué par un ou plusieurs halogènes (fluor, chlore ou brome), et/ou par un ou plusieurs radicaux choisi parmi les groupes méthyle, méthoxy, méthylthio ou trifluorométhyle,  
 - un cycloalkyle en  $C_3\text{-}C_8$  tel qu'un cyclohexyle ou un cyclooctyle

20 Y représente  $-\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{O-}$  ou  $-\text{NH-}$ ,

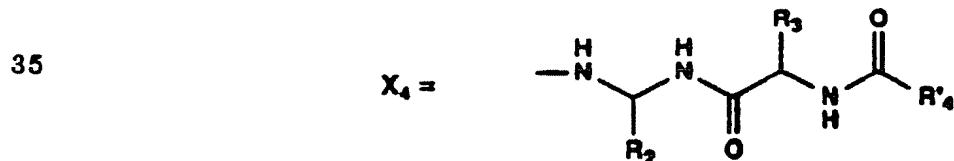
les résidus C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> identiques ou différents peuvent également représenter chacun un radical de formule X<sub>3</sub> :



dans laquelle

R<sub>3</sub> est défini précédemment et  
 R'<sub>4</sub> représente  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}_4)\text{CONH}_2$  ou Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> étant définis précédem-  
 ment,

les résidus B<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et B<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> identiques ou différents peuvent également représenter chacun un radical de formule X<sub>4</sub> :



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> sont définis précédemment,  
 Z et Z' représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment un groupement carbonyle avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés,  
 n et m identiques ou différents représentent un nombre entier compris entre 1 et 5,

5      les carbones asymétriques du cycle dicéto-pipérazine étant indépendamment de la stéréochimie R ou S, ses racémiques ou ses énantiomères, purs ou leurs mélanges en toutes proportions, ses sels thérapeutiquement acceptables, ses solvats et ses bioprécurseurs.

10     2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que A<sub>1</sub> et/ou A<sub>2</sub> représentent un radical L-tryptophane.

15     3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que B<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub> représentent un radical L-leucine.

20     4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> représentent un radical L-aspartique.

25     5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que D<sub>1</sub> et/ou D<sub>2</sub> représentent l'amide du radical L-phénylalanine.

30     6. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que D<sub>1</sub> et/ou D<sub>2</sub> représentent -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

17     7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que B<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub> représentent W<sub>2</sub>.

18     8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> représentent X<sub>2</sub>.

19     9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les résidus C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> représentent X<sub>3</sub>.

20     10. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les résidus B<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> représentent X<sub>4</sub>.

21     11. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les résidus A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> représentent un acide aminé dans lequel le carbone asymétrique est de configuration L.

22     12. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les résidus B<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> et/ou B<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> représentent un radical X<sub>4</sub> dans lequel le carbone asymétrique lié au substituant R<sub>3</sub> est de configuration D.

23     13. Composé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que n et m identiques ou différents représentent 1 ou 2.

14. Composé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que Z et Z' forment un groupement carbonyle avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés.

5 15. Composé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que Z et Z' représentent chacun un atome d'hydrogène.

16. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule générale II<sub>1</sub> :

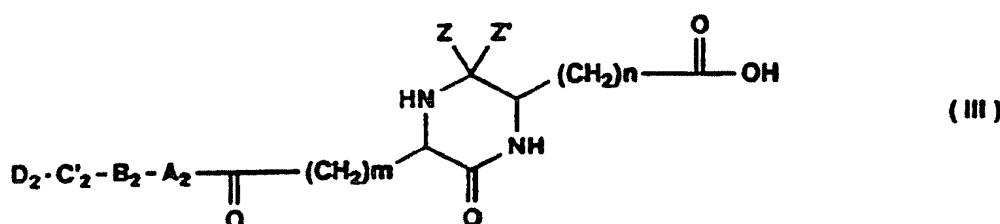


10

dans laquelle A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub> et D<sub>1</sub> sont définis comme dans la formule (I) et C'<sub>1</sub> est une forme estérifiée de C<sub>1</sub>,

avec un acide (ou un dérivé de cet acide) de formule générale III

15



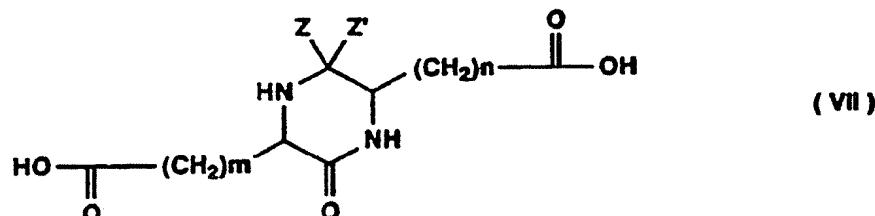
20

dans laquelle A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, Z, Z', m et n sont définis comme dans la formule générale I et C'<sub>2</sub> est une forme estérifiée de C<sub>2</sub>,

suivi de la déprotection sélective des esters C'<sub>1</sub> et C'<sub>2</sub>.

17. Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1 dans lesquels A<sub>1</sub>=A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>=B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>=C<sub>2</sub> et D<sub>1</sub>=D<sub>2</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un excès de dérivé de formule II<sub>1</sub> tel que défini dans la revendication 16 avec un acide de formule VII (ou un dérivé de cet acide)

30



35

dans laquelle Z, Z', n et m sont définis comme dans la formule générale I suivi de la déprotection sélective des esters C'<sub>1</sub> ou C'<sub>2</sub>.

18. Composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 15 pour son utilisation en thérapie.

19. Composé selon la revendication 18, pour son utilisation dans le traitement des ulcères duodénaux, des ulcères gastriques, du syndrome de Zollinger-Ellison, des lésions gastro-intestinales liées au stress ou à l'absorption d'alcool, des oesophagites, des désordres liés au reflux gastro-oesophagien, des pancréatites, des colopathies fonctionnelles, des diskynésies intestinales, des désordres liés au système nerveux tels que la psychose, l'anxiété, la panique ou les troubles de mémoire, des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, de la dépression, des dysplasies, des tumeurs gastro-intestinales, en particulier au niveau de l'oesophage, des intestins, de l'estomac ou du pancréas, ou des dyskinésies des voies biliaires.

20. Utilisation d'un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 15, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des ulcères duodénaux, des ulcères gastriques, du syndrome de Zollinger-Ellison, des lésions gastro-intestinales liées au stress ou à l'absorption d'alcool, des oesophagites, des désordres liés au reflux gastro-oesophagien, des pancréatites, des colopathies fonctionnelles, des diskynésies intestinales, des désordres liés au système nerveux tels que la psychose, l'anxiété, la panique ou les troubles de mémoire, des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, de la dépression, des dysplasies, des tumeurs gastro-intestinales, en particulier au niveau de l'oesophage, des intestins, de l'estomac ou du pancréas, ou des dyskinésies des voies biliaires.

21. Composition pharmaceutique, comprenant à titre de principe actif un composé de formule générale I, selon l'une des revendications 1 à 15, et un véhicule pharmaceutique acceptable.